

Année 1962

N°

THÈSE

1306

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

COHEN RAYMOND

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 21 Février 1932, à PARIS-IX*

Présentée et soutenue publiquement le

1962

**MODE D'ACTION, EFFICACITÉ COMPARÉE,
INCIDENTS ET ACCIDENTS DES INJECTIONS LOCALES
DE STÉROIDES EN RHUMATOLOGIE**

Travail de la Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale à la Faculté

Professeur : **F. COSTE**

Président : Monsieur Florent **COSTE**, Professeur

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

COHEN RAYMOND

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 21 Février 1932, à PARIS-IX*

Présentée et soutenue publiquement le

1962



MODE D'ACTION, EFFICACITÉ COMPARÉE, INCIDENTS ET ACCIDENTS DES INJECTIONS LOCALES DE STÉROIDES EN RHUMATOLOGIE

Travail de la Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale à la Faculté
Professeur : **F. COSTE**

Président : Monsieur Florent **COSTE**, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.),
 GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.),
 LARCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.),
 PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-UTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHEL (C.),
 SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN L. BINET

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

P R O F E S S E U R S

1° - CHAÎRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a. - Professeurs titulaires :

ANATOMIE	MM. DELMAS (A.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	DELARUE (J.)
ANESTHESIOLOGIE	BAUMANN (J.)
	JAYLE (M.F.)
BIOCHIMIE MEDICALE	SCHAPIRA (G.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MEDICALE	FAUVERT (R.)
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE	BERNARD (J.)
EMBRYOLOGIE	GIROUD (A.)
HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE (Leriboisière)	N . . .
HISTOLOGIE	VERNE (J.)
HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE	JOANNON (P.)
MEDECINE DU TRAVAIL	DESOLLE (H.)
MEDECINE LEGALE	PIEDELIEVRE (R.)
MICROBIOLOGIE (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
PARASITOLOGIE	GALLIARD (H.)

PATHOLOGIE CHIRURGICALE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE
PATHOLOGIE MEDICALE
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE
PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES
PHARMACOLOGIE
PHYSIOLOGIE

PHYSIOLOGIE & PATHOLOGIE OBSTETRICAL
PHYSIQUE MEDICALE

RADIOLOGIE MEDICALE

TECHNIQUE CHIRURGICALE & CHIRURGIE EXPERIMENTALE
THERAPEUTIQUE

MM.

HUGUIER (J.)
LAVIER (G.)
MERKLEN (F.P.)
MILLIEZ (P.)
TURIAT (J.)
BOUDIN (G.)
CHEYMOL (J.)
BINET (L.)
BARGETON (D.)
LEPAGE (F.)
DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)
DESGREZ (H.)
N ...
CONTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

BIOCHIMIE MEDICALE

BIOLOGIE MEDICALE

EMBRYOLOGIE

HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE

PARASITOLOGIE

PATHOLOGIE CHIRURGICALE

PHARMACOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHYSIQUE MEDICALE

DESGREZ (P.)
POLONOVSKI (J.)
BOURLIBRE (F.)
TUCHMANN (H.)
DEPARIS (M.)
BRUMPT (L.C.)
LAURENCE (G.)
LEVY (Melle J.)
PARROT (J.)
KELLERSHOHN (L.)

2.- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

CLINIQUE CARCINOLOGIQUE CHIRURGICALE (Necker)

CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (Broussais)

CLINIQUES CHIRURGICALES

Beaujon

Cochin

Hôtel-Dieu

Pitié

Saint Antoine

Salpêtrière

TENON

REDON (H.)
MOUQUIN (M.)
LORTAT-JACOB (J.L.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)

MM.

CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE & ORTHOPEDIQUE	FEVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPEDIQUE & REPARATRICE (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (Brousseis)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE (Loennen)	MATHEY (J.)
CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pitié)	DECOURT (J.)
CLINIQUE DE GENETIQUE MEDICALE (Enfants Malades)	LAMY (M.)
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
CLINIQUE DES MALADIES CUTANEEES & SYPHILITQUES (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE (Sainte Anne)	DELAY (J.)
CLINIQUE DES MALADIES METABOLIQUES (Necker)	HAMBURGER (J.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG (Brousseis)	MARCHAL (G.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
CLINIQUE MEDICALES	Boucicaut
	Brousseis
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
CLINIQUE MEDICALE D'HYDROLOGIE THERAPEUTIQUE & CLIMATOLOGIE (Bichet)	LENEGRE (J.)
CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE (Brousseis)	SOULIE (P.)
CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE SUCRE & DES MALADIES DE LA NUTRITION (Hôtel-Dieu)	JUSTIN-BESANCON (L.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE (Pitié)	BROUET (G.)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE (Salpêtrière)	BARIETY (M.)
CLINIQUE OBSTETRICALES	SEZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
	GENNES (L. de)
	DEROT (M.)
	DAVID (M.)
	GARCIN (R.)
	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
	RENAUD (G.)
	AUBRY (M.)
	LELONG (M.)
	MARIE (J.)

MM.

CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE (Laennec)	BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE MEDICALE ET SOCIALE (Cochin)	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE (Pitié)	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE (Vaugirard)	ROUX (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE TOXICOLOGIQUE	GAULTIER (M.)
CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE	PADOVANI (P.)
SEMEIOLOGIE MEDICALE	DOMART (A.)
SEMEIOLOGIE ET CLINIQUE CHIRURGICALE	POILLEUX (F.)
CLINIQUE UROLOGIQUE (Necker)	COUVELAIRE (R.)
HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	TURPIN (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

MEDECINE	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE
CONFERENCES - AGREGES

ANATOMIE	MM. CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)
ANATOMIE	Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIQUE	MM. ABELANET (R.), BUSSET (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (CH.) M. Conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)
ANESTHESIOLOGIE	KERN (E.), VOURC'H (G.)
BACTERIOLOGIE	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	BAULIEU (Et.) M. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.), DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	M. FLAS (F.)
CARCINOLOGIE	MM. BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	MM. CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
ELECTRO-RADIOLOGIE	M. LEDOUX-LEBARD (G.)
HEMATOLOGIE	MM. BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.)
HISTOLOGIE	MM. COUJARD (H.) Pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
HYDROLOGIE	MM. BESANCON (F.), CORNET (A.)
HYGIENE	MM. BOYER (J.) Pr. s. ch., BLANCHER (G.), Mme CORRE-HURST (L.) M. SAPIN-JALOUSTRE (H.)
MALADIES INFECTIEUSES	MM. BASTIN (R.), DUPONT (V.)
MEDECINE LEGALE	MM. DEROBERT (L.) Pr. s. ch. FOURNIER (E.), GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	M. ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	M. PERTUISET (B.)
OBSTETRIQUE	MM. GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.) LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (G.), THOYER-ROZAT (J.).
OPHTALMOLOGIE	MM. BREGEAT (P.), DUBOIS (A.), SARAUX (H.)
ORTHOPEDIE	MM. JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	MM. DEBAIN (J.), PIALOUX (P.),
PARASITOLOGIE	MM. GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MM. BARCAT (J.), BINET (J.P.), CAUCHOIX (J.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), FLABEAU (F.), GARBAY (M.), GARNIER (H.), de GAUDART d'ALLAINES (Cl.), GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN (D.), PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	SCHNEIDER (J.)

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	MM. BENHAMOU (J.P.), BERTHAUX (P.), BOIVIN (P.), CROSNIER (J.), HARTMANN (L.) LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MM. AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.) BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.), CONTAMIN (F.) COURY (C.), ETIENNE (J.P.), FREZAL (J.), FRITEL (D.), HENNEQUET (A.), HIMBERT (E.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R.), MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.)
PEDIATRIE-PUERICULTURE	MM. JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.), LEPERCQ (G.) MANDE (R.), MZZICONACCI (P.), POLONOVSKI ROSSIER (A.), VIALATTE (J.) (C.)
PHARMACOLOGIE	MM. BOISSIER (J.), LECHAT (P.),
PHYSIOLOGIE	MM. BARRES (G.), DEJOURS (P.), DURAND (J.) GIRARD, M. Conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.).
PHYSIQUE MEDICALE	MM. CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.) M. Conf. Pr. s. ch., GREMY (F.), M. Conf. MILHAUD (G.), PELLERIN (P.), ROUCAYROL (J. Cl.), TUBIANA (M.), M. Conf.
PNEUMO-PHTISIOLOGIE	MM. KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	M. PICHOT (P.)
PSYCHIATRIE INFANTILE	MM. DENIKER (P.), DUCHE (D.), FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
RHUMATOLOGIE	M. DELBARRE (F.)
STOMATOLOGIE	M. CERNEA (P.) Mme A. CHAPUT, M. Conf. Agr., M. GRELLET
THERAPEUTIQUE	MM. CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.)
UROLOGIE	MM. AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), OUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

ANATOMIE	M. J. DEBEYRE
CLINIQUE CHIRURGICALE	MM. ABOULKER (P.) AMELINE (A.) Pr. s. ch., VERNE (J.M.)
CLINIQUE MEDICALE	MM. PERRAULT ¹ (M.), RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
CLINIQUE OBSTETRICALE	MM. GRASSET (J.), MAYER (M.)
CLINIQUE OPHTHALMOLOGIQUE	MM. DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	
	M. MADURO (R.)
CLINIQUE PEDIATRIQUE & PUERICULTURE	M. R. LAPLANE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE	M. H. BARUK
CLINIQUE UROLOGIQUE	M. R. KUSS

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

BACTERIOLOGIE	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE :

	MM. BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principale	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	} M. le Docteur HAHN
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.); FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Fille,

A mes Parents,

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde
tendresse. Leur présence est ma meilleure joie de vivre.

A ma Famille,

A mes Beaux-Parents,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Florent COSTE,
Professeur de Clinique Rhumatologique à
la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin de l'Hôpital COCHIN,
Membre de l'Académie de Médecine ,
Officier de la Légion d'Honneur,

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son
Service.

Il a bien voulu nous confier cette thèse, nous guider
dans son élaboration, et en accepter la présidence,

Qu'il soit assuré de notre profond respect et de notre
plus vive gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Professeur Stanislas de SEZE,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris ,
Médecin de l'Hôpital Lariboisière,
Officier de la Légion d'Honneur,

C'est notre passage dans son Service qui décida
de notre orientation vers la Rhumatologie.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre
très respectueux et fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Florian DELBARRE,
Professeur sans chaire de la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin des Hôpitaux de PARIS,

Nous avons eu la chance d'être de ses élèves.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse
admiration.

A Monsieur le Docteur Robert W O R M S,

Médecin des Hôpitaux de PARIS,
Officier de la Légion d'Honneur,

Brillant représentant de la grande Ecole Clinique Française, il nous a donné l'exemple de la perfection dans l'examen, de la rigueur dans les conclusions, de la prudence dans la thérapeutique.

Bien que nous soyons aujourd'hui spécialisé, son enseignement garde pour nous une valeur irremplaçable,

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de ce travail et de notre très respectueux attachement.

A nos Maîtres des Hôpitaux :

Professeur Henri BENAR,

Professeur L. JUSTIN-BESANCON,

Docteur Guy TARDIEU,

Professeur J. MENEGAUX In Memoriam

Professeur R. KOURILSKI,

Professeur Agrégé P. ABOULKER,

Docteur André RAVINA,

Professeur Agrégé P. MOZZICONACCI.

A Messieurs les Membres de Notre Jury.

S O M M A I R E

Chapitre I : GENERALITES.

A.- HISTORIQUE :

- Avant les stéroïdes injectables.
- Depuis l'apparition des stéroïdes.

B.- MODE D'ACTION :

- Modifications du liquide synovial après injections intra-articulaires de stéroïdes.
 - . au point de vue physique,
 - . au point de vue chimique,
 - . au point de vue cytologique.
- Modifications histologiques de la synoviale
- Devenir des stéroïdes injectés.
- Mode d'action intime.

Chapitre II : ETUDE COMPAREE DE L'EFFICACITE DES STEROIDES INJECTES LOCALEMENT.

A.- TECHNIQUE :

- Produits utilisés,
- Doses et rythme des injections.
- Voies d'abord.
- Lot clinique :
 - . composition
 - . répartition.
- Notation des résultats et critères d'activité.

B.- RESULTATS :

- Efficacité comparée d'ensemble.
- Efficacité comparée dans les arthrites.
- Efficacité comparée dans les arthroses.
- Efficacité comparée dans les rhumatismes abarticulaires.

Chapitre III : INCIDENTS

A.- INCIDENTS LIES A LA PENETRATION DE L'AIGUILLE

B.- INCIDENTS LIES A LA SUBSTANCE THERAPEUTIQUE;

- Douleurs :
 - . formes cliniques
 - . mécanisme étio-pathogénique :
 - = allergie
 - = phénomène des micro-cristaux.
- Réactions cutanées.

C.- ETUDE COMPAREE DE LA TOLERANCE LOCALE DES STEROIDES INJECTABLES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

Chapitre IV : ACCIDENTS.

A.- ARTHRITES SEPTIQUES A GERMES BANAUX :

- Nos observations.
- Analyse des publications.

B.- SUPPURATIONS PARA-ARTICULAIRES A PYOGENES BANAUX

C.- ARTHRITES TUBERCULEUSES.

D.- DETERIORATIONS OSTEO-CARTILAGINEUSES .

E.- AUTRES ACCIDENTS.

Chapitre V : CONCLUSIONS.

Chapitre VI : BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

A.- HISTORIQUE

B.- MODE D' ACTION

A. HISTORIQUE

L'idée d'injecter dans les articulations malades un produit modificateur dans le but d'obtenir une action locale pure, tout en évitant les réactions générales, est fort ancienne et l'on a utilisé les produits les plus divers, avant de recourir à la cortisone qui, d'ailleurs, s'avéra inefficace.

Les premières ponctions articulaires eurent lieu au dix-huitième siècle.

BOYER, dans son traité des maladies chirurgicales, y a recours à plusieurs reprises dans les hydrarthroses et les tumeurs blanches.

Les premières injections intra-articulaires semblent avoir été faites par GAY, chirurgien de l'Hôtel-Dieu qui, en 1789, fit "dans un genou rempli de sérosité, une injection d'eau de Goulard animée de Tafia camphré".

En 1830, JOBERT, auteur d'un traité de chirurgie plastique, injecte "à trois reprises chez la même malade porteuse d'une " hydropisie du genou de l'eau d'orge alcoolisée ". (Gaz. des Hôpitaux).

En 1840, VELPEAU , puis BONNET et LUGOL préconisent les injections intra-articulaires de solutions iodées.

BONNET, chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Lyon, ancien interne de RECAMIER et de TROUSSEAU, décrit parfaitement la technique, la dose et le rythme des injections.

" Le lieu que l'on doit choisir pour faire la ponction est
" évidemment la partie de la membrane synoviale qui est placée
" au-dessus de la rotule. C'est dans cette partie que la fluctuation est la plus évidente et que l'on peut trouver le
" guide le plus sûr pour enfoncer le trocart à une profondeur
" convenable ; car, en poussant celui-ci jusqu'à ce que sa
" pointe touche la partie antérieure du fémur, l'on est assuré
" que la canule plonge dans le liquide que contient l'articulation.

" La position dans laquelle le membre doit être placé au moment
" où l'on fait la ponction est celle où la jambe est étendue
" sur la cuisse. Dans cette position, les surfaces articulaires
" du tibia et celles du fémur, pressant l'une contre l'autre
" dans une grande étendue, le liquide est refoulé en avant et
" écarte la rotule et le triceps de la face antérieure du fémur ;
" la main d'un aide, appuyée sur la tumeur du côté opposé à
" celui sur lequel on veut faire la ponction, aide à refouler
" le liquide dans le lieu où le trocart doit être plongé. L'on
" peut indifféremment faire pénétrer celui-ci sur le côté inter-
" ne ou le côté externe de la membrane synoviale.

" Dans tous les cas, on le fait pénétrer à la profondeur de
" deux centimètres au moins et l'on ne s'arrête que lorsque la
" pointe a touché la face antérieure du fémur ...

" Lorsque le trocart a été convenablement enfoncé, on voit
" s'écouler à travers la canule, aussitôt après que le poinçon
" a été retiré, un liquide visqueux et transparent. Je n'ai
" jamais vu ce liquide s'échapper comme dans les hydrocèles ;
" je l'ai toujours vu sortir en bavant à travers la canule ;
" jamais je n'ai cherché à le faire sortir en totalité, et je
" me suis toujours contenté d'en laisser échapper seulement deux
" à trois centilitres, quantité égale en volume à celle du
" liquide que je voulais injecter. J'avais toujours eu soin de
" tenir le pavillon de la canule élevé, afin que cette canule
" restât toujours pleine de liquide, et que dans l'injection,
" je ne fisse point pénétrer de l'air dans la cavité synoviale.

" Si l'on choisit une solution iodée, pour l'injecter dans le
" genou, on peut faire usage de toutes les variétés de solu-
" tions iodées ; aussi, l'on peut injecter de la teinture d'iode
" pure, de la teinture d'iode étendue d'eau, une partie de cette
" teinture, par exemple, sur sept parties d'eau, comme le fait
" M. VELPEAU dans l'hydrocèle ; ou bien enfin, l'on peut se
" servir, à l'exemple de Monsieur LUGOL, de cette même solution
" d'iode, à laquelle on ajoute une partie d'iodure de potassium
" afin de faciliter la solution d'iode".

Cette longue citation nous montre qu'au début du
dix-neuvième siècle, la technique des ponctions articulaires était
déjà bien codifiée. L'iode injectée amenait souvent, après une
période d'inflammation violente, un tarissement progressif des
hyarthroses. Les accidents septiques étaient exceptionnels et
BONNET conclut :

" ... Les dangers généralement attribués à l'ouverture du genou.
" ne s'observent que dans les cas où l'ouverture a été faite

" par une large incision, et dans ceux où la canule du trocart
" a été laissée en place. "

(Mémoire sur les injections iodées dans les
hydropisies et les abcès des articulations

Bull. génér. de Thérap. 1842, t. XXIII p.340)

Dans toute la deuxième moitié du dix-neuvième siècle,
les injections iodées sont rarement employées, habituellement
réservées au traitement des tumeurs blanches du genou, conjointement avec la compression, par des "bandelettes de diachylum" et l'immobilisation en gouttière.

Le traitement local des arthrites aiguës comportait :

" des cataplasmes émollients, celui de toutes les lésions
" chroniques, le séjour au lit, les frictions stimulantes,
" les vésicatoires et surtout les cautères et les moxas."

La technique de la cautérisation ignée, introduite au
onzième siècle sous l'influence arabe, a trouvé son expression la
plus marquante dans le "Traité de Pyrotechnie Chirurgicale" de
PERCY, en 1790.

PHILIPPEAUX, élève de BONNET, décrit, en 1856, le moxa
de coton cardé et le moxa d'amadou.

En 1885, l'invention, par PAQUELIN, du thermo-cautère,
va remettre encore en honneur, sous une forme nouvelle, les
"pointes de feu", l'antique thérapeutique ignée. Elle fut large-
ment utilisée alors dans la plupart des affections rhumatismales
(arthrites, synovites, arthroses.)

Après la découverte, en 1905 par EINHORN, de la novocaïne,
les applications de ce produit dans les différents domaines de la
pathologie n'ont fait que s'accroître.

En thérapeutique anti-rhumatismale, les premiers essais
de GRAUBARD, ROBERTAZZI, PETERSON, MARTO N., SPITZER, STEINBROKER
apportèrent des résultats divergents,

La novocaïne et ses dérivés étaient injectés dans la
cavité articulaire, soit plus souvent au niveau des tendons des
muscles contracturés, ou au voisinage des nerfs sensitifs des
jointures.

" Cette dernière technique, à la coxofémorale, est habituel -
" lement de peu d'intérêt. Par contre, l'injection du cul-de-
" sac quadricipital au-dessus du bord supérieur de la rotule
" et l'injection de part et d'autre du ligament rotulien pour
" porter l'anesthésique au-dessus des plateaux tibiaux, donnent,
" dans la moitié des cas environ, une accalmie prolongée.

" A l'épaule, l'effet de l'injection intra-articulaire est
" beaucoup moins appréciable. Assez vite, la jointure se sensi-
" bilise à l'anesthésique et au bout de trois ou quatre injec-
" tions, il peut survenir une réaction douloureuse."

(COSTE et Coll. Rev.Hist.Med.Août 1953).

La découverte de la novocaïne a ouvert la voie à
l'emploi des vasodilatateurs comme analgésiques en rhumatologie.

L'effet recherché étant non seulement l'analgésie, mais
aussi l'amélioration de l'irrigation et de la nutrition des sys-
tèmes ostéo-articulaires pathologiques.

Plusieurs substances ont été employées par voie intra-
articulaire, para-articulaire, para-osseuse ou para-nerveuse :

- La Benzylimidazoline en injections péri-articulaires ou para-
osseuses.
- L'acide nicotinique et ses sels de sodium en injections profondes
péri-articulaires.
- L'alcool di-iodo-oxybenzylique en solution dans l'huile d'olive,
se fait en injections péri-articulaires et para-osseuses.
- Enfin, l'histamine en injections intra-dermiques au niveau des
points douloureux ou dans la zone de projection cutanée de
la douleur ou tout autour de l'articulation.

Depuis le début du vingtième siècle, de multiples pré-
parations ont été injectées, avec des fortunes diverses dans la
cavité synoviale. Nous ne les citerons que pour mémoire :

- Le lipiodol, préconisé en France par SICARD, en 1923, en Alle-
magne par PAYHR, en 1928.
- La vaseline pure stérilisée pour "lubrifier" l'articulation
ou encore la paraffine.

- De l'huile de foie de morue, employée avec une intention physiopathologique analogue, provoquait, d'après les expérimentateurs, en deux à trois jours, une tuméfaction considérable, accompagnée de fièvre ne s'effaçant qu'en plusieurs semaines. Si cette poussée arthritique n'était suivie d'aucune amélioration de l'état antérieur, il était même conseillé de recommencer !
- Dans la littérature, on trouve encore mention de tentatives faites avec de la graisse humaine liquéfiée, du goménal camphré, du phénol, du bicarbonate de soude, du phosphate acide de potassium, du glyocolle, du mercurochrome, de l'éosine, de la quinine-urée, de l'éther en larges brassages.

(D'après J. VILLIAUMEY, La Fr.Med. 7-8 1958 p.15))

+
+ +

Après la découverte mémorable de l'action anti-inflammatoire de la cortisone, en 1948, G.W. THORN, en 1950, fut le premier à l'introduire dans une jointure chez un rhumatisant atteint de Polyarthrite Rhumatoïde à localisations pauci-articulaires.

Les résultats furent médiocres et peu durables.

L'expérience fut reprise en Angleterre par BYWATERS, en France par FORESTIER, CERTONCINY et JACQUELINE.

En Janvier 1951, les laboratoires MERCK commencèrent la fabrication de l'acétate d'hydrocortisone. HOLLANDER et ses collaborateurs, dans une publication princeps du JAMA le 12 Décembre de la même année, révélèrent l'efficacité de cet ester insoluble qui ne diffère de la cortisone que par l'existence d'une fonction alcool OH au lieu d'une fonction cétone sur le carbone 11. C'est grâce à cette modification qu'elle serait capable d'agir in-situ sans métabolisation préalable. Ils firent état de 700 injections locales à 129 malades, dont 51 atteints de Polyarthrite Rhumatoïde et 39 atteints d'arthroses.

Dès 1952 et 1953, de très nombreux travaux confirmèrent ces premiers résultats.

Citons :

- Aux U.S.A., ceux de: BILKA, BROWN et HOLLANDER, DUFF et ROBINSON, ENSIGN, FLECHKER, FREUND-KASHTAN, STEVENSON et ZIFF.
- En Angleterre, ceux de: DESMARAIS et KERSLEY.
- En Italie , ceux de : ROBECCHI.
- En France, ceux de : de SEZE et coll., COSTE et AUQUIER, LIEVRE.

En 1953, le huitième congrès international des maladies rhumatismales a consacré plusieurs rapports à l'étude de cette nouvelle méthode thérapeutique.

On a montré, par des injections de contrôle utilisant la procaine, le lipiodol, l'acide lactique, des antibiotiques, les véhicules de la cortisone et de l'hydrocortisone, que s'il se produit parfois une amélioration, elle n'est jamais comparable en qualité ou en durée à celle que donne l'injection d'hydrocortisone.

MILLER, WHITE et NORTON , qui se sont livrés sur un groupe de malades à des simulacres d'injections, sans introduction de produits intra-articulaires, insistent sur l'importance du climat psychologique qui entoure l'injection.

A partir de 1954, apparurent de nouveaux dérivés cortisoniques insolubles, tels que le terbutylacétate d'hydrocortisone (HOLLANDER, BROWN, ZUCKNER, COODLEY et CHANDLER) , ou encore le triméthylacétate de prednisolone qui a donné de bons résultats à MURDOCH et WILL, à raison d'une injection hebdomadaire de 20 mg., ou solubles tels l'hémisuccinate d'hydrocortisone utilisable par voie intra-durale (LUCCHERINI). L'adjonction de moutarde à l'azote aux infiltrations intra-articulaires d'hydrocortisone a donné à VANIO et JULKUNEN, dans 32 % des cas, des résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'hydrocortisone seule.

En 1956, la 6 α méthyl prédnisolone a été synthétisée sous le nom de Médrocortisone. Elle ne diffère de la prédnisolone que par l'adjonction d'un radical méthyl (CH_3) sur le carbone 6. Son activité anti-inflammatoire est légèrement supérieure à celle de la delta-cortisone. Ce n'est qu'en 1960 qu'elle put être utilisée par voie intra-articulaire sous forme d'acétate, après estérification de la fonction alcool OH en 21 par un radical acétate CO-CH_3 . (BACH, NORCROSS, VIGNON et MAITREPIERRE, WOODBURY).

En 1956, également, apparurent les dérivés fluorés de la prédnisolone dus aux travaux de BERNSTEIN et ALLEN.

La triamcortisone est un 9 α fluoro, 16 α hydroxy prédnisolone portant un atome de fluor sur le carbone 9 et un radical OH en position 16. Son activité anti-inflammatoire est voisine de celle de la Médrocortisone.

Un acétate de 9 α fluoro 16 α hydroxy prédnisolone pour usage intra-synovial a été synthétisé en 1960 et expérimenté par HAUSER, mais n'est pas encore commercialisé en France.

Il en est de même du T.B.A. de Triamcortisone dont HOLLANDER a rapporté la première étude en 1961 au Congrès de Rome.

Enfin, dernier-né des stéroïdes dérivés de la prédnisolone, dû à SARETT et à son équipe :

La dexaméthasone ou Hexadécadrol est le 9 α fluoro 16 α méthyl prédnisolone. Elle diffère de la Triamcortisone par la méthylation du radical oxydrile OH en position 16. Elle a expérimentalement l'action la plus puissante (7 ou 8 fois plus élevée que celle de la delta cortisone), mais est également un frénateur très actif de la surrénale.

Localement, trois esters sont utilisables :

L'un est soluble, c'est :

- Le sel disodique du 21 ester monophosphorique de dexaméthasone (COSTE et DELBARRE, CHRISTO, GALMICHE, GARELLI, GRINFEDER, HOLLANDER, JUAREZ-MEILLANO, MARRAZI, RUBENS-DUVAL, SERRE et SIMON).

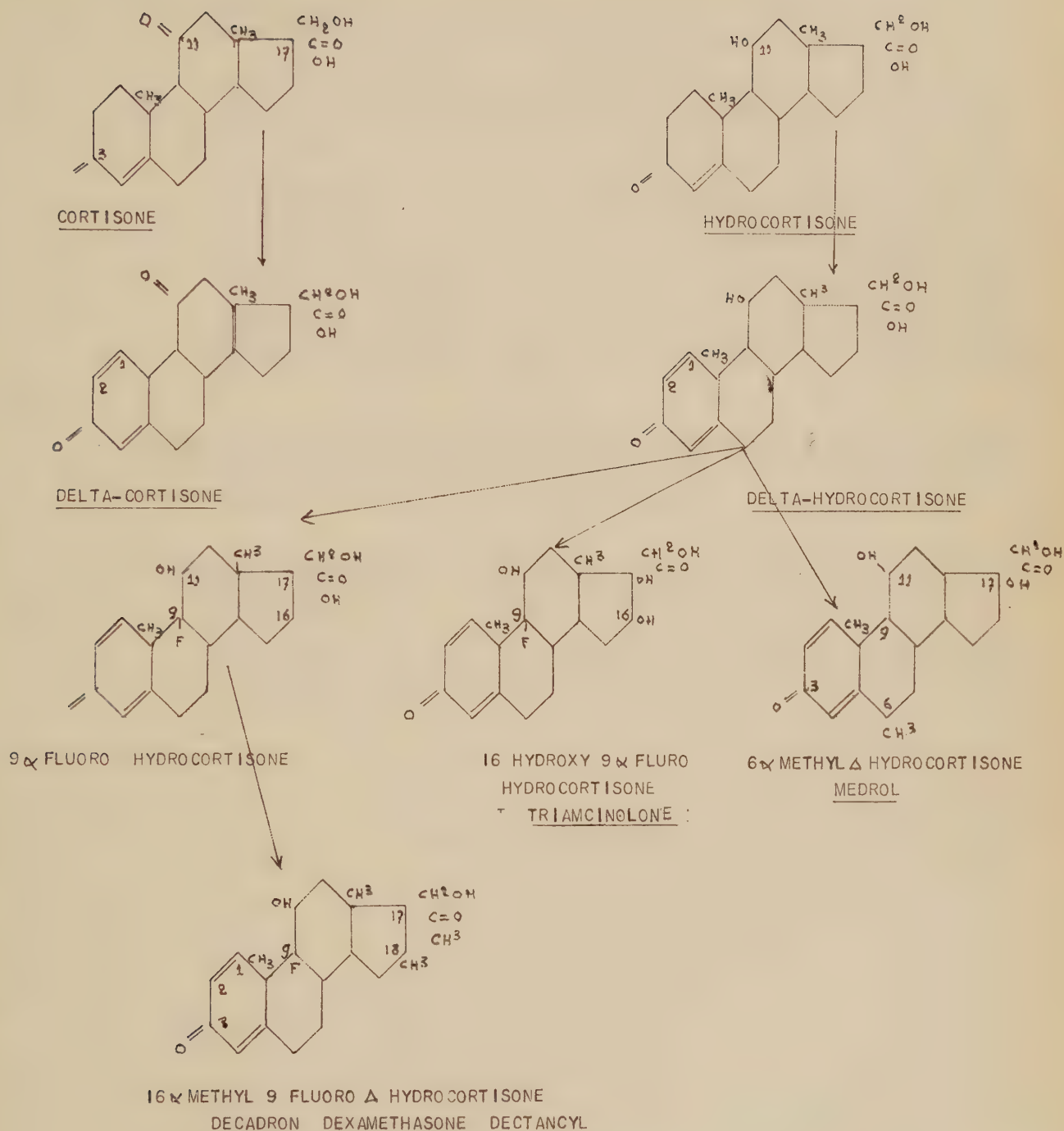
Les deux autres sont insolubles :

- L'acétate de dexaméthasone (GALMICHE, GAUDIN, RUFFIE) ;
- Le ter butyl acétate de dexaméthasone.

Enfin, pour donner un tableau complet des préparations médicamenteuses injectables localement, il nous faut encore citer :

- a.- La Phényl Butazone ou dioxo-diphényl-butyl-pyrazolidine est un acide assez peu toxique qui se décompose lentement in vivo.

Remarquablement active, par voie générale dans certains rhumatismes inflammatoires et, en particulier, dans la spon-



— T A B L E A U 1 —

dylarthrite ankylosante, elle est rarement utilisée en injection intra-articulaire.

LEVERNIEUX, DEBEYRE et RENIER ont rapporté des résultats très encourageants faisant état de cinq cents injections en trois ans.

Les injections intra-articulaires sont réalisables à condition de les faire précéder d'une anesthésie locale par la procaïne intra-articulaire et de n'injecter que 300 mg. de phényl butazone au maximum. Ces injections doivent être espacées d'une semaine et se faire par séries de 3 à 5. Elles sont efficaces dans les gonarthroses rebelles à l'hydrocortisone. Elles ont un effet spectaculaire dans l'hydarthrose goutteuse.

b.- Les solutions d'acide acétylsalicylique préconisées par ROSS, MAYER et SHEPERD dans l'arthrite rhumatoïde du genou ne donnent que des résultats médiocres.

c.- La hyaluronidase et l'α chymotrypsine (SALVATELLA VINALS et GREUS FERRANDO) dans les arthropathies chroniques ankylosantes.

Ces injections sont très fréquemment suivies de violentes poussées douloureuses.

B. MODE D'ACTION

MODIFICATION DU LIQUIDE SYNOVIAL
APRÈS
INJECTION INTRA ARTICULAIRE DE STEROIDES

I.- AU POINT DE VUE PHYSIQUE

Il est habituel d'observer une diminution du volume de l'articulation. Cette diminution de volume correspond surtout à une moindre abondance du liquide synovial, mais aussi à une régression de l'inflammation de la synoviale et des tissus capsulo-ligamentaires.

Cette diminution de volume peut être mesurée expérimentalement par la variation d'un pléthysmographe ; en clinique, par la mensuration de la circonférence articulaire et par le volume du liquide retiré par ponction.

VARIATION DE LA TEMPERATURE ARTICULAIRE.

Parallèlement à la diminution du volume articulaire, la température s'abaisse. Cet abaissement de température est surtout net dans les arthrites. La mesure se fait en introduisant, au moyen d'un trocart, un couple thermo-électrique dans la cavité synoviale. Les mesures doivent être faites sur un sujet au repos en décubitus depuis trente minutes et dans une chambre à température connue. La mesure peut aussi se faire au moyen d'un thermomètre cutané.

HOLLANDER et HORVATH se sont intéressés à cette étude dès 1949 (Arch. Phys. Méd. 1949, p. 437). Ils l'ont reprise en 1951, ainsi que WRAMMER en Suède, montrant :

- que la température s'abaisse vingt-quatre heures après l'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone per os, six heures après injection locale d'hydrocortisone ;
- que la température est presque normale au quatrième jour d'administration ;
- que l'abaissement de la température est parallèle à la normalisation du nombre des éléments.

LE pH DU LIQUIDE SYNOVIAL.

augmente dans les rhumatismes dégénératifs.

GRANT WAUGH, en Angleterre, avait proposé de lutter contre cette alcalinité, qu'il pensait être à l'origine des désordres observés, par l'injection, dans l'articulation, d'un mélange d'acide lactique de pH 5,8 et de procaïne. Ses résultats furent décevants. Les améliorations observées n'ont pas semblé dépasser celles obtenues par la procaïne seule. Au moins, faut-il reconnaître qu'il n'a rien ajouté aux dangers propres de cette dernière.

Sous l'action des stéroïdes, le pH tend vers la normale au bout d'une dizaine de jours (pH 7,4).

LA VISCOSITE DU LIQUIDE SYNOVIAL.

Elle s'abaisse dans les arthrites et au cours des poussées inflammatoires des arthroses.

Cette diminution de la viscosité est liée à la dégradation de l'acide hyaluronique et l'on sait que ces deux données sont liées par la relation :

$$\frac{\log \text{viscosité}}{\text{concentration Ac. Hyaluronique}} \approx 10$$

L'acide hyaluronique est une protéine formée par la combinaison d'acide glycuronique et de glucosamine, de poids moléculaire supérieur à 500.000 et disposée en longues chaînes ramifiées.

La dégradation de l'acide hyaluronique est assurée par la hyaluronidase et les mucinases, mais aussi par oxydation par l'acide ascorbique et les phosphatases.

Il n'a jamais été trouvé de hyaluronidase dans le liquide synovial. (F. COSTE. Le Rhumatisme T. 1).

EGELIUS, JONSSON et SUNDBLAD ont étudié les modifications de l'acide hyaluronique au cours de la polyarthrite rhumatoïde traitée par les injections locales d'hydrocortisone. Ces auteurs rapportent que l'acétate d'hydrocortisone ramène l'acide hyaluronique presque à la normale en deux à quatre jours.

Après une seule injection, la durée moyenne est de deux à trois semaines. Il n'y a pas de différence entre l'effet produit par 25 ou 50 mg. d'acétate d'hydrocortisone.

A titre de comparaison, la cortisone ne donne que de légères modifications. La Phényl Butazone, la Radiothérapie, le Salicylate ne donnent aucune modification.

Enfin, il n'y a pas de parallélisme entre le degré de gravité clinique et le degré de dépolymérisation des hyaluronates.

II.- AU POINT DE VUE CHIMIQUE

Nous avons vu les variations du taux et de la polymérisation des hyaluronates.

Les protéines totales et le rapport S/G diminuent.

ZIFF insiste sur la valeur de la baisse de l'aminotripeptidase dans le liquide synovial au cours des états inflammatoires. Le taux de l'aminotripeptidase remonte quarante-huit heures après l'injection locale d'hydrocortisone. Cet enzyme serait libéré par lyse leucocytaire (ZIFF).

III.- AU POINT DE VUE CYTOLOGIQUE

L'injection de stéroïdes dans la cavité articulaire entraîne :

- une baisse progressive du nombre des éléments ;
- une diminution relative du nombre des polynucléaires avec augmentation du taux des monocytes et des lymphocytes.

Il arrive, dans 10 % des cas environ, que, dans une première phase transitoire, le nombre des éléments augmente parallèlement à une exacerbation de la douleur locale.

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES
DE LA SYNOVIALES

Des biopsies après injections locales ont montré que la synoviale se modifie (HOLLANDER).

Les fibroblastes deviennent plus nombreux, le tissu de granulation des franges synoviales s'efface, la vascularisation du conjonctif diminue. Ces modifications ne s'observent qu'après un grand nombre d'injections.

Cliniquement, elles s'extériorisent par un épaississement des culs-de-sac avec une sensation de résistance à la traversée du trocart.

DEVENIR DES STEROIDES INJECTES

De nombreux travaux ont montré que les stéroïdes injectés dans une articulation diffusent plus ou moins rapidement dans la circulation générale.

Dès 1952, YOUNG, WARD et HENDERSON avaient remarqué que les injections intra-articulaires de stéroïdes provoquaient des effets généraux chez 21 % de leurs 148 malades.

En 1954, WILSON, FAIRBANKS, Mc EVEN et ZIFF, étudient par chromatographie le liquide synovial. Ils montrent qu'après injection de stéroïdes dans un genou, on trouve des métabolites de ce stéroïde dans le liquide synovial de l'autre genou en une proportion notable, trente minutes après l'injection.

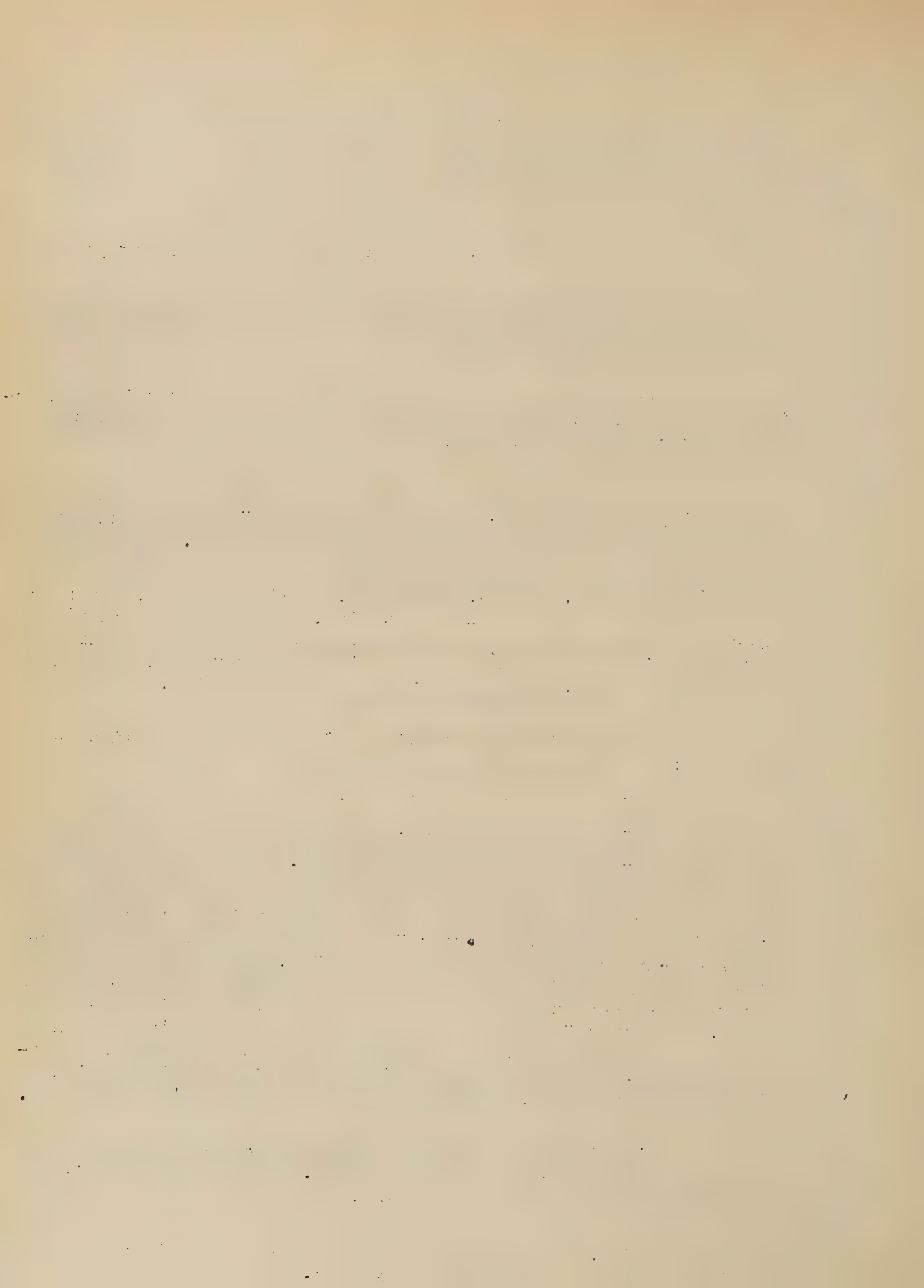
Le stéroïde injecté disparaît rapidement du liquide synovial :

- 78 % en une demi-heure,
- 86 % en une heure,
- 97 % au bout de six heures.

OKA a mesuré chez six malades atteints d'arthrite rhumatoïde des genoux, lacorticoïdémie plasmatique, après injection intra-articulaire de cortico-stéroïde. Il procède par dosage des 17 Hydroxystéroïdes par la méthode de PORTER et SILBER après blocage de la surrénale par la dexaméthasone. Chez cinq des six sujets, la corticoïdémie est montée rapidement jusqu'à un maximum atteint en trois heures. Le retour à la normale se fait en vingt-quatre heures. La rapidité de diffusion est très variable d'un malade à l'autre et selon l'état inflammatoire de l'articulation.

L'administration de 25 mg. d'Hydrocortisone per os et l'injection intra-synoviale de 100 mg. donnent des stéroïdémies voisines à la troisième heure.

Enfin, la rapidité de diffusion varie en fonction du stéroïde injecté et de son état physique.



Dix heures après l'administration d'Hydrocortisone (alcool libre) la stéroïdémie est de 300 microgrammes, elle est de 15 microgrammes s'il s'agit d'Acétate d'Hydrocortisone (BUNIN).

Nous avons vu qu'une partie importante des stéroïdes injectés se retrouve dans la circulation générale. Mais il ne s'agit pas d'une simple diffusion. Les stéroïdes sont métabolisés sur place et une partie est stockée par la synoviale.

L'Hydrocortisone donne naissance à trois métabolites :

- La 11 β hydroxy Δ 4 androstène - 3
- un 17 dione
- un 17 céto-stéroïde.

La cortisone est métabolisée dans l'articulation en de nombreux stéroïdes dont très peu d'hydrocortisone et une importante fraction non stéroïdique.

Chez certains sujets, la dégradation de la cortisone n'aboutit pas à l'hydrocortisone, mais à la tétrahydrocortisone, inactive (WILSON).

Les travaux récents, à l'aide de stéroïdes marqués, ont confirmé ces premiers résultats et ont montré que l'activité de l'hydrocortisone est liée à ce qu'elle est immédiatement utilisable par les tissus sans métabolisation préalable.

La synoviale stocke une partie des stéroïdes injectés. Ce stockage a été démontré par DOUGHERTY, puis HOLLANDER. Il se fait sous forme d'ester au niveau des fibroblastes.

MECANISME INTIME D'ACTION

Il est très mal connu. Pour BOTLAND, cinq facteurs interviendraient :

- La solubilité du stéroïde,
- le poids de substance active pour les esters,
- le mode de métabolisation,
- la rapidité de la dégradation,
- la durée du stockage synovial.

Remarquons, d'autre part, que l'hydrocortisone et les nouveaux stéroïdes actifs localement sont tous hydroxylés. Cet oxydrile OH apparaît indispensable à une activité hormonale directe.

- Les stéroïdes se comportent-ils comme une anti-hyaluronidase ?

C'est peu probable étant donné l'absence de hyaluronidase dans le liquide synovial. Ils agiraient vraisemblablement au niveau de la cellule synoviale en inhibant la multiplication fibroblastique et la synthèse du collagène et en modifiant la perméabilité capillaire.

CHAPITRE DEUXIEME

ETUDE COMPARÉE
DE
L'EFFICACITÉ DES STEROÏDES
INJECTÉS LOCALEMENT

Lors de l'apparition d'un nouveau corticoïde, on cherche à pouvoir l'utiliser localement. Pour cela, deux sortes de dérivés sont synthétisés :

- les uns sont solubles et il s'agit, généralement, du sel de sodium ou d'un hémisuccinate ;
- les autres sont insolubles et il s'agit d'esters acétiques :
 - . acétate ou
 - . Terbutylacétate.

La DEXAMETHASON n'a pas failli à la règle. Sa synthèse par SARETT et son équipe a éveillé de grands espoirs puisqu'elle a expérimentalement une action huit fois plus puissante que celle de la delta-cortisone. Son sel disodique, soluble, malgré quelques brillants succès, ne s'est pas imposé pour la voie locale. Son acétate est pondéralement quatre à cinq fois plus efficace que l'acétate d'hydrocortisone, mais la différence d'action à volume égal entre les deux produits est peu importante.

LES PRINCIPALES ETUDES COMPARATIVES DES STEROIDES INJECTABLES sont :

- Aux U.S.A., celles de HOLLANDER et Coll., celle de BOLLAND.
- En France, celles de COSTE et Coll., celle de GALMICHE, celle de RUBENS-DUVAL, celle de SERRE et SIMON.

Ces derniers auteurs ont comparé chez 101 malades, l'efficacité des injections locales d'acétate d'hydrocortisone, de prédnisolone, de dexaméthasone et de 6 α méthyldelta hydrocortisone. Ils concluent : " La différence d'action à volume égal
" entre les divers produits est peu importante ... Les nouveaux
" corticoïdes n'ont donc pas une évidente supériorité d'action
" par rapport aux anciens."

Depuis un peu plus de un an, nous utilisons à la clinique rhumatologique de la Faculté deux nouveaux stéroïdes injectables localement :

- l'un : l'ACETATE DE 6 α METHYL DELTA HYDROCORTISONE est présenté sous sa forme commercialisée ;
- l'autre : le TER BUTYL ACETATE DE DEXAMETHASONE , dont les premiers échantillons furent confiés à la clinique Rhumatologique en mai 1961, n'est pas encore commercialisé.

Nous avons entrepris, sous la direction bienveillante de Monsieur le Professeur COSTE et avec l'aide de Messieurs BRAUN et WEISSENBACH, une étude analytique et comparative de l'activité et de la tolérance des cinq corticoïdes injectables sous forme d'esters acétiques :

- . les acétates d'hydrocortisone, de prédnisolone, de dexaméthasone , de 6 α méthyl delta hydrocortisone et tout spécialement du ter butyl acétate de dexaméthasone.

Notre étude a été faite sur un groupe de 222 malades présentant au total 356 lésions articulaires.

Nous avons analysé les résultats de 2826 injections locales.

T E C H N I Q U E

PRODUITS UTILISÉS

Nous les désignerons plus loin, pour des raisons de commodité, par : T.B.A., I, II, III, IV.

T.B.A. - Le TER BUTYL ACETATE de DEXAMETHASONE,

auquel nous nous sommes particulièrement intéressé est présenté en suspension à 4 pour 1.000.

Un centimètre cube de suspension contient 4 mg. de Ter butyl acétate de dexaméthasone.

I - HYDROCORTISONE.

ou 17 Hydrocorticostérone. Nous l'avons utilisé sous forme d'ester acétique en suspension aqueuse à 2,5 pour 100.

La préparation commerciale comportait , en outre, 0,2 pour 100 de chloramphénicol et 0,9 pour 100 d'alcool benzylique.

Un centimètre cube de solution contenait 25 mg. d'acétate d'hydrocortisone.

(II) - PREDNISOLONE.

sous forme d'ester acétique en suspension aqueuse à 2,5 pour 100, sans addition de chloramphénicol.

Un centimètre cube de solution contenait 25 mg. de prednisolone.

(III) - L'ACETATE DE DEXAMETHASONE.

ou 21 acétate de 9 α fluoro 16 α méthyl prednisolone, en suspension à 5 pour 1000.

Un centimètre cube de suspension contient 5 mg. d'acétate de dexaméthasone.

(IV) - L'ACETATE DE 6 α METHYL DELTA HYDROCORTISONE.

ou acétate de 6 α méthyl prednisolone ou acétate de Médrocortisone en suspension à 4 pour 100.

Un centimètre cube de suspension contient 40 mg. d'acétate de médrocortisone.

DOSES et RYTHME des INJECTIONS

Les doses varient assez peu selon les publications, pour notre part, nous avons employé :

- pour les grosses articulations (hanche, genou) :
 - 2 ml. d'hydrocortisone,
 - 1 ml. de T.B.A. de dexaméthasone,
 - 1 ml. d'acétate de prednisolone
 - 1 ml. d'acétate de dexaméthasone,
 - 1 ml. d'acétate de 6 méthyl delta hydrocortisone
- pour : épaule, coude, poignet, cheville :
 - 1 ml. quelque soit le stéroïde.
- pour les petites articulations:
 - 1/2 ml. quelque soit le stéroïde.

Dans un certain nombre de cas, ces doses n'ont pas été respectées ; aussi, avons-nous calculé pour chaque produit la dose moyenne injectée.

<u>CORTICO - STEROIDES</u>	<u>T.B.A.</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
Nombre total d'injections	1284	843	210	295	184
Nombre d'injections de 0,5 ml.	23	11	4		19
Nombre d'injections de 1 ml.	1133	153	163	285	165
Nombre d'injections de 1,5 ml.	88		25	8	
Nombre d'injections de 2 ml.	46	623	18	2	
Nombre d'injections de 2,5 et 3 ml.	4	56			
Posologie moyenne en ml.	1,085	1,83	1,13	1,02	0,95
Posologie moyenne en mg.	4,26	46,75	28,25	5,1	37,8

T A B L E A U N° 2

Le rythme des injections a été variable selon les malades. Habituellement, une injection toutes les semaines au début, puis tous les quinze jours lorsque l'amélioration se dessine et enfin tous les mois ou tous les deux mois en traitement d'entretien.

Pour les arthrites : le rythme de une injection hebdomadaire doit être longtemps poursuivi.

Pour les arthroses : lors du traitement d'entretien, le patient se présente "à la demande" tous les mois ou tous les deux mois.

Pour les péri-arthrites scapulo-humérales : en phase aiguë récente, il est souvent nécessaire de pratiquer une injection tous les trois ou quatre jours au début pendant une dizaine de jours, puis de compléter la série à raison d'une injection hebdomadaire (8 à 12 injections au total).

TECHNIQUE OPERATOIRE

Toutes les injections ont été faites par des spécialistes entraînés selon une technique standardisée:

- ! asepsie rigoureuse,
- ! matériel aussi peu traumatisant que possible,
- . geste franc et rapide,
- . abord par la voie anatomique la plus directe avec des repères précis.

EPAULE :

Toutes nos injections ont été faites par la voie antérieure, à travers le foramen ovale de Weitbrecht. Quelques patients, atteints de formes très enraidissantes, ont reçu une ou deux injections par la voie externe sous-acromiale.

GENOU :

Injections habituellement pratiquée par la voie d'abord antérieure sous et latéro-rotulienne, genou fléchi à angle droit. En cas de ponction préalable d'une hydrarthrose, le trocart est enfoncé par la voie sus et latéro-rotulienne, dans le cul-de-sac sous-quadricipital.

HANCHE :

Toutes nos injections ont été faites par la voie antérieure, après repérage radioscopique et contrôle des "tests d'injection intra-articulaire" de COSTE et LAURENT.

COUDE :

La voie d'abord est ici postéro-externe, coude fléchi, par la gouttière épicondylo-oléocrânienne.

POIGNET :

Nos injections ont été faites par la voie habituelle, dorsale au carrefour radio-carpien et radio-cubital inférieur.

TRAPEZO-METACARPIENNE DU POUCE.

Voie dorsale par le fond de la tabatière anatomique.

CHEVILLE :

Voie postéro-externe par la gouttière rétro-malléolaire externe.

LOT CLINIQUE

Les malades ont été pris au hasard des consultations externes de la Clinique Rhumatologique de la Faculté, de façon à couvrir aussi, complètement que possible l'éventail des affections rhumatologiques justiciables de la thérapeutique locale par les stéroïdes injectables.

REPARTITION DU LOT CLINIQUE

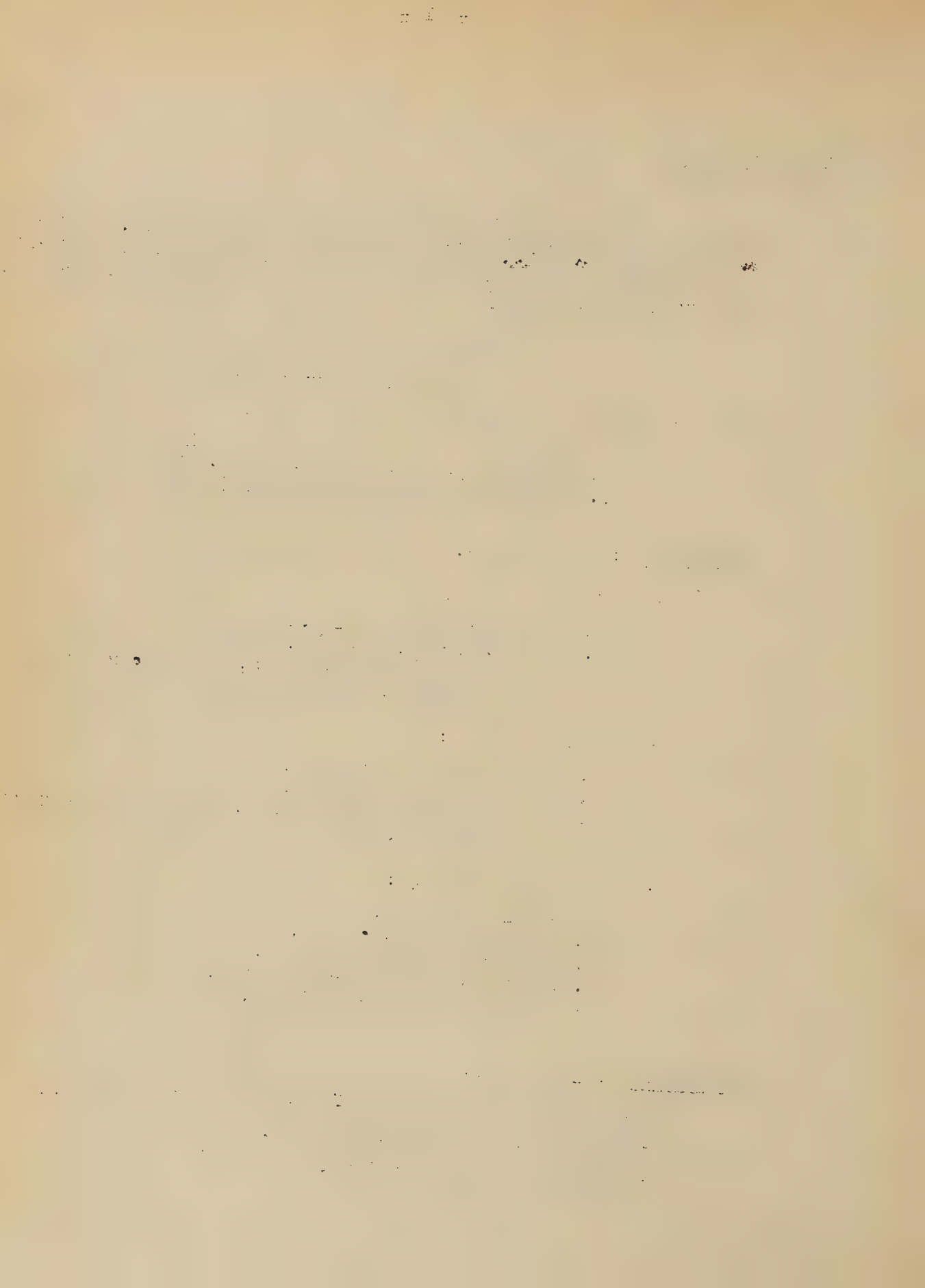
- Nombre de malades	222
. arthroses	157
. arthrites	15
. rhumatismes abarticulaires	50

ARTHROSES : 157 malades.

- 78 Coxarthroses :
 - . 27 coxarthroses droites,
 - . 21 coxarthroses gauches,
 - . 30 coxarthroses bilatérales, dont 3 coxopathies pagétiques.
- 69 Gonarthroses :
 - . 18 gonarthroses gauches,
 - . 9 gonarthroses droites,
 - . 42 gonarthroses bilatérales, dont 6 formes hydarthrodiales.
- 10 autres arthroses :
 - . 4 rhizarthroses,
 - . 2 arthroses des coudes,
 - . 2 arthroses des chevilles,
 - . 1 arthrose temporo-maxillaire,
 - . 1 arthrose médio-tarsienne.

ARTHRITES : 15 malades

- 13 polyarthrites rhumatoïdes, dont 9 avec coxites,
- 1 Spondylarthrite ankylosante,
- 1 Rhumatisme psoriasique.



RHUMATISMES ABARTICULAIRES : 50 malades.

- 45 péri-arthrites scapulo-humérales ;
- 5 divers.

REPARTITION PAR ARTICLE ATTEINT

	ARTHROSES	ARTHRITES	ABARTICULAIRES
Genoux	111	12	
Hanches	118	16	
Epaules			63
Coudes	0	4	
Chovilles	4	4	
Poignets	1	4	
Epitrochlée, Epicondyle			5
Rhizarthrose	8		
Autres arthroses	2		
Divers			2
TOTAL	246	40	70

T A B L E A U N° 3

Les 222 malades choisis pour l'essai clinique ont été répartis en trois groupes :

1er Groupe :

Ne reçoit que du T.B.A.

48 malades

Répartition :

- 10 coxarthroses unilatérales
- 1 coxarthrose bilatérale
- 12 gonarthroses unilatérales
- 6 gonarthroses bilatérales
- 7 P.S.H. unilatérales
- 2 P.S.H. bilatérales
- 3 polyarthrites rhumatoïdes
- 4 autres arthroses
- 3 tendinites.

2ème Groupe :

Formé de malades ayant Deux articulations symétriques atteintes et recevant du T.B.A. dans l'une et un autre stéroïde dans l'autre articulation.

Répartition :

91 malades

28 coxarthroses
36 gonarthroses
7 P.S.H.
4 rhizarthroses
16 arthrites inflammatoires.

3ème Groupe :

Malades ayant une seule articulation atteinte et recevant alternativement dans cette articulation le T.B.A. et le stéroïde de comparaison.

Soit :

83 malades

COTATION des RÉSULTATS

Lors de chaque injection on note :

- La tolérance locale
- L'amélioration subjective
- Les modifications objectives
- L'existence éventuelle de "side effects" traduisant la diffusion du stéroïde.

En cours de série : amélioration à court terme .

- La durée de l'amélioration entre deux injections,
- Le numéro de l'injection à partir de laquelle l'amélioration est nette.
- Le numéro de l'injection à partir de laquelle l'amélioration est durable et permet d'envisager l'arrêt de la série ou le passage au traitement d'entretien.

En fin de série : amélioration à long terme.

- Durée de la rémission.

Il faut insister sur la difficulté d'une cotation précise en raison de la variabilité des signes articulaires d'une injection à l'autre.

CRITÈRES D'ACTIVITÉ

ACTIVITÉ DE CHAQUE INJECTION :

Elle est notée ainsi :

- Très efficace : amélioration franche (supérieure à 50 %) pendant une durée supérieure à 5 jours.
- Efficace : amélioration modérée (de 30 à 50 %) pendant une durée égale ou supérieure à 5 jours.
- Peu efficace : amélioration médiocre (de moins de 30 %) pendant moins de 5 jours.
- Inefficace : amélioration faible n'excédant pas 1 jour.

ACTIVITÉ A MOYEN ET A LONG TERME.

Elle est notée ainsi :

- Très efficace : amélioration excellente (égale ou supérieure à 75 %) persistant 20 jours ou plus de 20 jours.
- Efficace : amélioration franche pendant 20 jours ou excellente pendant 15 jours.
- Peu efficace : amélioration pendant 7 jours ou moins de 7 jours.
- Inefficace : faible amélioration pendant moins de 3 jours.

Le numéro de l'injection à partir de laquelle l'amélioration est nette, et le numéro de l'injection à partir de laquelle on envisage le passage en traitement d'entretien ont été notés dans la "rubrique REMARQUES" du tableau synoptique des observations.

R E S U L T A T S

Nous les avons résumés dans les 4 tableaux ci-après : (n° 4, 5, 6 et 7).

Le tableau n° 4 donne une vue d'ensemble de l'efficacité comparée quelle que soit l'affection articulaire ou péri-articulaire. Il montre que le T.B.A. de dexaméthasone se révèle très efficace dans un pourcentage de cas supérieur à celui de la plupart des autres stéroïdes injectables :

- 90,5 % de résultats favorables avec le T.B.A. de dexaméthasone ;
- contre 72,5 % pour l'acétate d'hydrocortisone,
- 70,4 % pour l'acétate de prédnisolone,
- 65,5 % pour l'acétate de dexaméthasone.

Par ailleurs, le pourcentage des résultats brillants est, avec le T.B.A. de dexaméthasone très supérieur à celui des autres corticoïdes.

Seul, l'acétate de 6 α méthyl delta hydrocortisone donne des résultats comparables à ceux du T.B.A. ; mais, nous le verrons plus loin, pour des doses injectées pondéralement beaucoup plus élevées.

Dans notre série, l'acétate de dexaméthasone s'est avéré le moins efficace des cinq stéroïdes utilisés. Dans 34 % des cas, il n'a donné que des améliorations légères et peu durables.

Le pourcentage des injections totalement inefficaces nous a paru être d'environ 1/2 %, quelque soit le stéroïde. Tous nos cas d'inefficacité se sont produits chez des malades porteurs d'arthrites très évolutives.

Les tableaux n° 5, 6 et 7 expriment les résultats d'une étude comparée de l'efficacité, successivement dans les arthrites, les arthroses et les rhumatismes abarticulaires.

ACTIVITÉ COMPARÉE DANS LES ARTHRITES (Tableau 5)

Quelque soit le stéroïde injecté, l'amélioration est lente à se dessiner. Les injections, au début, doivent être rapprochées et répétées. L'amélioration est souvent peu durable. Elle est de 15 à 20 jours dans les cas favorables.

Compte tenu des critères que nous avons utilisés, le T.B.A. de dexaméthasone nous a donné 95 % de bons résultats, soit un pourcentage nettement supérieur à ceux de l'acétate d'hydrocortisone (85 %) et de l'acétate de prednisolone (52 %). Mais ce dernier stéroïde a été employé à une dose moitié moins grande que celle de l'acétate d'hydrocortisone (2 ml. d'hydrocortisone pour 1 ml. de prednisolone). L'acétate de dexaméthasone ne nous a donné que 46 % de résultats favorables.

L'acétate de 6 méthyl prednisolone nous a donné des résultats équivalents à ceux du T.B.A. de dexaméthasone.

ACTIVITÉ COMPARÉE DANS LES ARTHROSES (Tableau 6)

Les stéroïdes injectables donnent de bons résultats plus fréquemment que dans les arthrites. Dans l'ensemble, l'amélioration apparaît plus précocement et est plus durable.

Nous avons eu avec le T.B.A. de dexaméthasone :

- . 63,5 % de résultats brillants,
- . 32,5 % de bons résultats

SOIT : 96 % de cas favorables.

Dans un certain nombre de cas, l'amélioration est apparue dès la première ou la deuxième injection.

Deux coxarthroses très invalidantes, médiocrement améliorées par les injections locales de stéroïdes ont vu leur état fonctionnel transformé par 4 injections locales de T.B.A. de dexaméthasone.

Dans les gonarthroses avec hydarthroses, la composante algique est très rapidement et favorablement influencée. L'épanchement ne se résorbe que lentement s'il est ancien, très rapidement, s'il est de constitution récente.

L'acétate de 6 méthyl prednisolone nous a donné de meilleurs résultats dans les formes hydarthrodiales anciennes.

Pour l'ensemble de nos cas, le T.B.A. de dexaméthasone nous a paru plus efficace que les autres stéroïdes injectables.

ACTIVITÉ COMPARÉE DANS LES RHUMATISMES ABARTICULAIRES (Tableau 7)

Le T.B.A. de dexaméthasone donne des résultats particulièrement brillants dans les péri-arthrites scapulo-humérales (P.S.H.) La tolérance est excellente. L'amélioration apparaît souvent dès la première ou la deuxième injection. L'efficacité est surtout manifeste sur la douleur, l'enraidissement ne disparaissant que vers la 6ème ou la 7ème injection. Nous avons eu pour 45 P.S.H. 64 % de résultats brillants et 27 % de bons résultats, soit 91 % de résultats favorables.

L'acétate d'hydrocortisone a donné 80 % de bons résultats. La dose de 25 mg. ne nous paraît pas devoir être dépassée, au moins lors des premières injections.

L'acétate de prednisolone, à la même dose de 25 mg., nous a donné des résultats moins favorables (66 % de bons résultats) et dans 33 % des cas s'est montré complètement inefficace.

L'acétate de dexaméthasone nous a donné des résultats équivalents (67 % de résultats favorables) et fut souvent mal toléré au niveau de l'épaule.

CORTICOIDES	T. B. A.		I		II		III		IV	
Nombre d'injections intra-articulaires	1294	%	843	%	210	%	295	%	184	%
Très efficaces	895	70,4	228	28	54	25,4	70	23,6	130	71
Efficaces	349	26,1	375	44,5	90	45	129	42	37	20
Peu efficaces	44	3	236	27	62	28	96	34,4	17	9
Inefficaces	6	0,5	4	0,5	4	1,5				

ETUDE D'ENSEMBLE DE L'EFFICACITE COMPAREE

C O R T I C O I D E S	T.B.A.		I		II		III		IV	
	Nombre d'Injections intra-articulaires									
Très efficaces	190	%	118	%	23	%	91	%	61	%
	180	95	30	25			24	26	61	100
Efficaces	1	0,5	65	60	12	52	18	20		
	3	1,5	23	15	11	48	49	54		
Peu efficaces										
	6	3								
Inefficaces										

EFFICACITE COMPAREE DANS LES ARTHRITES

C O R T I C O I D E S	T. B. A.		I		II		III		IV	
	Nombre d'injections intra-articulaires	%		%		%		%		%
Très efficaces	926		628		163		162		112	
Très efficaces	591		180		46		43		67	
Efficaces	300		250		70		86		34	
Peu efficaces	35		194		43		33		17	
Inefficaces			4		4					

EFFICACITE COMPAREE DANS LES ARTHROSES

CORTICOIDES	T.B.A.		I		II		III		IV	
		%		%		%		%		%
Nombre d'injections intra-articulaires	178	%	97	%	24	%	42	%	5	%
Très efficaces	124	64	18	18,5	8	33	3	7	2	
Efficaces	48	27	60	61	8	33	25	60	3	
Peu efficaces	6	9	19	19,5	8	33	14	33		
Inefficaces										

EFFICACITÉ COMPARÉE DANS LES RHUMATISMES ABARTICULAIRES

- 45 PERI-ARTHRITES SCAPULO - HUMERALES -

RAPPORT DES POSOLOGIES

Lorsque nous injectons 1 centimètre cube d'ester de stéroïde, selon les cas nous administrons :

- 4 mg. de T.B.A. de dexaméthasone,
- 25 mg. d'acétate de prednisolone,
- 5 mg. d'acétate de dexaméthasone,
- 40 mg. de 6 méthyl prednisolone.

Ces doses sont-elles "physiologiquement" équivalentes, et par conséquent, nos injections sont-elles comparables ? C'est ce que nous allons essayer de déterminer.

RAPPORT THEORIQUE DES POSOLOGIES.

L'activité en fonction du poids de substance (utilisée par voie générale, orale ou parentérale) varie d'un dérivé stéroïdique à l'autre. C'est ainsi que l'on admet couramment que 5 mg. de delta-cortisone ont une activité égale à 25 mg. de cortisone.

Le tableau suivant résume l'équivalence pondérale admise pour les principaux corticoïdes employés en clinique par la voie générale.

Cortisone	25 mg	
Hydrocortisone	20 "	1
Prednisone	5 "	0,25
Prednisolone	5 "	0,25
6 α Méthyl delta I Hydrocortisone	4 "	0,20
9 α Fluoro 16 α Hydroxy prednisolone	4 "	0,20
Dexaméthasone	1 "	0,05

T A B L E A U N ° 8

Cette échelle posologique, valable pour la voie générale, l'est-elle pour la voie locale ? Cela n'est pas certain, et l'on utilise, par exemple, avec des effets semble-t-il assez peu différents, en injections intra-articulaires, les mêmes doses d'acétate d'hydrocortisone et d'acétate de prednisolone. Cependant, comparée à la prednisolone, la dexaméthasone paraît, en injections intra-synoviales, agir à des doses beaucoup moindres que cette dernière.

Faute d'une étude précise sur la correspondance des doses des divers stéroïdes injectés localement, nous avons utilisé pour nos essais, des volumes comparables des préparations mises à notre disposition. Seul l'acétate d'hydrocortisone a été employé très généralement à la dose de 2 ml., les autres stéroïdes étant employés à la dose de 1 ml. (cf. tableau n° 2).

RAPPORT DES POSOLOGIES AU COURS DE L'ESSAI COMPARATIF .

Nous calculons ici le rapport pondéral de corticoïde injecté par rapport à la dose moyenne d'acétate d'hydrocortisone injectée localement et prise comme base de référence.

En divisant le rapport des posologies théoriques, c'est-à-dire des posologies admises pour la voie orale (colonne de droite du tableau N° 8), par le rapport des posologies effectivement employées au cours de l'essai comparatif, on obtient un chiffre auquel nous avons donné le nom de "Coefficient de conversion."

Ce coefficient mesure dans quelle proportion le rapport théorique des posologies pondérales a été respecté.

CALCUL DDU "COEFFICIENT DE CONVERSION" .

Rappelons, tout d'abord, les posologies pondérales moyennes utilisées au cours de l'essai clinique comparatif (Cf. tableau N° 2) :

- T.B.A. de dexaméthasone	4,26 mg
- Acétate d'hydrocortisone	45,75 mg
- Acétate de prednisolone	28,25 mg
- Acétate de dexaméthasone	5,1 mg
- Acét. de 6 α méthyl prednisolone	37,8 mg

La dose d'hydrocortisone est prise comme base de référence.

T.B.A. de DEXAMETHASONE

Le rapport théorique des posologies pour la voie générale est de : $1/20 = 0,05$.

Le rapport des posologies employées pendant l'essai comparatif est de : $4,28/45,75 = 0,09$.

Coefficient de conversion : $0,09/0,05 = 1,8$.

ACETATE DE PREDNISOLONE.

Rapport théorique : $5 / 20 = 0,25$

Rapport pendant les essais $28,25 / 45,75 = 0,61$

Coefficient de conversion $0,61 / 0,25 = 2,44$.

ACETATE de DEXAMETHASONE.

Rapport théorique : $1/20 = 0,05$
Rapport pendant les essais : $5,10/45,75 = 0,11$

Coefficient de conversion : $0,11/0,05 = 2,2$.

ACETATE DE 6 α METHYL PREDNISOLONE.

Rapport théorique : $4/20 = 0,20$
Rapport pendant les essais : $37,8/45,75 = 0,82$

Coefficient de conversion : $0,82/0,20 = 4,1$

On voit que l'acétate de 6 α méthyl prednisolone a été employé à des doses théoriques "physiologiquement" 4 fois supérieures aux doses d'hydrocortisone et 2 fois supérieures à celles de dexaméthasone. Cette remarque ne doit pas être perdue de vue dans l'interprétation des résultats ici rapportés.

Compte-tenu du coefficient de conversion, nous avons établi; ci-après, un tableau de l'efficacité globale comparée. En regard d'une première colonne rappelant le pourcentage d'efficacité globale, pour chaque stéroïde, nous avons calculé un "Indice d'efficacité", obtenu en divisant le pourcentage par le coefficient de conversion (Tableau n° 9).

La lecture du tableau n° 9 nous montre la nette supériorité du T.B.A. de dexaméthasone dans la catégorie des résultats brillants.

Par contre, si l'on additionne les indices correspondants aux injections très efficaces et aux injections efficaces, on trouve les indices suivants :

- T.B.A. de dexaméthasone	: 53,5
- Acétate d'hydrocortisone	: 72,5
- Acétate de prédnisolone,	: 28,8
- Acétate de dexaméthasone	: 29,7
- Acétate de 6 α méthyl prednisolone:	22,2

Ainsi, l'acétate d'hydrocortisone apparaîtrait comme le plus efficace des stéroïdes injectables compte-tenu de la dose utilisée. Ses résultats moins brillants que ceux du T.B.A. de dexaméthasone seraient plus constants.

Enfin, nous voyons que l'acétate de 6 α méthyl prednisolone ne doit sa grande efficacité qu'à sa très forte concentration en ester de stéroïde (1 ml. contient 40 mg. de médrocortisone).

EFFICACITE GLOBALE COMPAREE
AVANT ET APRES CORRECTION DES DOSES PONDERALES

	<u>%</u> <u>Effic.</u>	<u>Indice</u> <u>effic.</u>	<u>%</u> <u>Effic.</u>	<u>Indice</u> <u>Effic.</u>	<u>%</u> <u>Efficac.</u>	<u>Indice</u> <u>Efficac.</u>	<u>%</u> <u>Effic.</u>	<u>Indice</u> <u>Effic.</u>	<u>%</u> <u>Effic.</u>	<u>Indice</u> <u>Effic.</u>
Injections très efficaces	70,4	39	28	28	25,4	10,5	23,6	10,7	71	17,3
Injections efficaces	26,1	14,5	44,5	44,5	45	18,3	49	19	20	4,9
Injections peu efficaces	3	1,5	27	27	28	11	34,4	16,5	9	2
Injections inefficaces	0,5	0,29	0,5	0,5	1,5	0,6				

CHAPITRE TROISIEME

INCIDENTS

INCIDENTS

INCIDENTS LIES A LA PENETRATION DE L'AIGUILLE

LA DOULEUR.

Au niveau des téguments, il est possible de l'atténuer en utilisant une aiguille bien aiguisée, fine (7/10), assez rigide et en l'enfonçant d'un coup sec. La pratique d'une anesthésie locale par boutonnière dermo-épidermique ne nous paraît nécessaire que pour les ponctions utilisant un trocart de fort calibre.

La traversée de la capsule est habituellement peu douloureuse, par contre lorsque la pointe de l'aiguille atteint la face profonde de la synoviale du côté opposé il se produit une douleur soudaine, violente, irradiant à toute l'articulation. Ce type d'incident ne s'observe qu'au genou.

LA NON-PENETRATION DANS L'INTERLIGNE.

Elle paraît fréquente à l'épaule, plus rare à la hanche, après repérage radiologique. Elle peut être due à une faute de technique ou au remaniement de l'articulation par le processus rhumatismal.

On peut s'en rendre compte car l'aspiration à la seringue ne ramène pas de liquide synovial et lors de l'injection, on perçoit une vive résistance à l'enfoncement du piston.

Enfin, le malade accuse une douleur au moment de l'injection.

LA BLESSURE D'UN VAISSEAU.

Habituellement, il s'agit d'un petit vaisseau hypodermique qui saigne à l'enlèvement de l'aiguille. Cette hémorragie minime cède à la compression. Parfois, elle est plus profonde et aboutit à un hématome péri-articulaire. Très exceptionnellement, elle est intra-articulaire et reste sans gravité.

Enfin, il faut connaître le danger d'une injection intra-vasculaire qui pourrait avoir des conséquences sérieuses. D'où la règle de toujours aspirer légèrement avant d'injecter en s'assurant qu'il ne vient pas de sang dans la seringue.

PIQURE DU CARTILAGE.

Elle est douloureuse et empêche de pousser l'injection. La mobilisation du membre mobilise l'aiguille.

La piqûre du cartilage est sans gravité et de nombreux auteurs la préconisant comme étant un repère fidèle d'injection intra-articulaire.

LA DISTENSION SYNOVIALE.

Par injection d'un trop grand volume de liquide, elle ne s'observe qu'au niveau des petites articulations des mains. Dans quelques cas, elle peut s'observer dans les péri-arthrites de l'épaule avec diminution de la capacité synoviale.

La douleur qu'elle provoque peut être assez vive et se prolonger plusieurs heures.

INFECTION DE LA CAVITE ARTICULAIRE.

Elle est liée à l'introduction d'un germe et sort du cadre des incidents. Elle sera étudiée plus loin.

INCIDENTS LIES A L'INTRODUCTION

de la SUBSTANCE THERAPEUTIQUE

Les esters de corticoïdes sont introduits dans l'articulation sous forme de suspensions micro-cristallines. Le véhicule est habituellement l'alcool benzylique, le dispersif le Tween 80. Certaines préparations commerciales associent en outre une certaine quantité de chloramphénicol. La médrocortisone ou 6 α méthyl delta hydrocortisone utilise comme véhicule le Polyéthylène glycol 4000; et comme dispersif le chlorure de pyristil gamma picolinium. 99 % des micro-cristaux de Médrocortisone ont moins de 20 microns (75 % ont moins de 10 microns).

Plusieurs incidents peuvent être observés.

DES DOULEURS.

- Elles affectent plusieurs types :

Nous les définissons : Types I, II et III . Il s'agit généralement de douleurs légères. Elles s'observent avec les suspensions injectables de stéroïde quel qu'il soit. Leur fréquence est, en moyenne, de 10 %. Aussi, pensons-nous que le malade doit en être averti.

Type I -

Dans les minutes ou dans les heures qui suivent l'injection, petite exacerbation douloureuse, avec gêne modérée de la fonction. Ces signes durent de quelques minutes à 4 ou 5 heures. Ils s'estompent progressivement et sont suivis par une amélioration notable du fonctionnement articulaire. Cette petite exacerbation algique n'oblige pas à interrompre le traitement. Elle peut survenir lors de la première ou de la deuxième injection ; elle peut être provoquée par une série trop longue.

Type II -

Quelques minutes après l'injection, une douleur brutale, très intense, parfois syncopale survient. Elle empêche tout mouvement. Elle peut céder en quelques heures ou persister 2 à 3 jours. Elle disparaît sans séquelle, son intensité est telle qu'elle oblige à interrompre le traitement.

Type III - Réaction pseudo-phlegmoneuse.

La douleur apparaît 1 à 3 heures après l'injection. Elle est vive, d'installation rapide. Elle s'accompagne d'une augmentation de volume de l'articulation, parfois d'oedème, de rougeur cutanée avec hyperthermie locale. L'acmé est atteint à la quatrième ou à la sixième heure. La ponction articulaire ramène un liquide louche, puriforme, parfois très abondant (100 ml.), plus souvent de 10 à 15 ml., où le laboratoire trouve de 50 à 100.000 leucocytes. La guérison complète sans séquelle se fait en deux à trois jours. Malgré l'aspect puriforme du liquide, on peut écarter l'hypothèse d'une inoculation septique, car la douleur apparaît une à trois heures après l'injection, car la sédation se fait spontanément sans séquelle en quelques jours.

MECANISME ETIO-PATHOGENIQUE.

Deux processus semblent être responsables des phénomènes observés :

- une hypersensibilité, d'ordre anaphylactique, à l'un des composants de la suspension injectée,
- une réaction d'irritation des terminaisons vasculo-nerveuses de la synoviale, par les micro-cristaux injectés.

a.- Phénomène allergique :

Cette origine est évoquée lorsque les accidents apparaissent lors de la troisième ou de la quatrième injection, lorsqu'ils sont accompagnés d'urticaire, de conjonctivite, d'œdèmes. RUBENS-DUVAL et VILLIAUMEY, dans un important travail, en 1956, ont démontré que cette sensibilisation n'est pas imputable au produit hormonal, mais à certains constituants du soluté dispersif qui lui servent d'excipient : Tween 80 et chloramphénicol. L'intra-dermo-réaction à l'un ou l'autre de ces deux produits est, dans ces cas, fortement positive. Expérimentalement, dans la synoviale du lapin, ils déterminent une réaction inflammatoire, alors que la préparation complète, hormone plus soluté, reste sans effet. En conséquence, on peut penser que, chez certains sujets, la protection qu'apporte l'acétate de stéroïde contre l'action irritante du soluté puisse être débordée (J. VILLIAUMEY).

En cas de réaction de type hyperergique, lors d'une première injection, on évoque une sensibilisation antérieure au chloramphénicol, qui se trouve en petites quantités dans de nombreuses conserves alimentaires, boissons fermentées et préparations pharmaceutiques (F. COSTE et PIGUET, Rev. Rhum. 1957, p.48).

Enfin, un mécanisme d'intolérance allergique est encore invoqué pour expliquer les réactions douloureuses après injection de stéroïdes sous forme de solutés (sels de sodium ou hémisuccinates) . En voici un exemple :

- OBSERVATION N° 1.

Madame MAU... Juliette, est âgée de 63 ans. Elle souffre depuis 4 ans d'une Polyarthrite Rhumatoïde (P.C.E.) atteignant surtout les deux genoux et les poignets. Elle est intolérante à l'or, aux anti-inflammatoires de synthèse et est équilibrée par 10 mg. de delta-cortisone . En Novembre 1960, on décide de faire tous les 15 jours une injection de phosphate d'exadécadrol dans chaque genou.

Deux jours après la troisième injection, il se produit une violente recrudescence douloureuse. Les deux genoux sont tuméfiés, rouges, chauds. La fièvre est à 39°, la vitesse de sédimentation à 42 mm. Le traitement comporte, outre le repos, 1,25 g. de chloramphénicol pendant 4 jours. La température se normalise en une semaine ; la vitesse de sédimentation met un mois à revenir à ses chiffres antérieurs.

Discussion :

L'hypothèse d'une inoculation septique peut être écartée malgré l'élévation thermique, en raison de la rétrocession des signes locaux et généraux de façon pratiquement spontanée. L'apparition de la phlegmasie articulaire après la troisième injection plaide en faveur d'une sensibilisation de la synoviale.

b.- Réaction d'irritation par les micro-cristaux injectés.

Ce mécanisme a été mis en évidence récemment par les travaux de J.S. FAIRES et D.P. Mc CARTY Jr. à Philadelphie, sur le sujet normal, et ceux de R.R. HOWELL et J.E. SEEGMILLER à Bethesda, chez les goutteux.

En injectant des doses progressivement croissantes de micro-cristaux, ils obtiennent une augmentation parallèle du nombre des éléments du liquide synovial. A partir d'une dose seuil, apparaissent des phénomènes fluxionnaires articulaires. Cette dose seuil est différente selon la dimension des micro-cristaux injectés. C'est ainsi que les micro-cristaux d'oxalate de calcium paraissent plus agressifs que ceux d'oxalate de soude, qui sont de la même dimension que ceux de l'acétate d'hydrocortisone.

Un patient a présenté une très violente réaction douloureuse ayant débuté 2 heures après l'injection. A la 6ème heure, la ponction a ramené 25 ml. d'un exsudat contenant 65.000 leucocytes au millimètre cube et dont 8 % contenaient des micro-cristaux phagocytés.

Il apparaît donc que les suspensions d'esters de stéroïdes ont une double action : irritative d'une part en raison de leur structure micro-cristalline, anti-inflammatoire, d'autre part, par action hormonale. On peut penser que, chez 2 à 10 % des patients, le premier effet l'emporte sur le second.

LES REACTIONS CUTANÉES.

Les éruptions cutanées généralisées sont tout-à-fait rares. Aussi, croyons-nous utile de rappeler le cas présenté à la Ligue Française contre le Rhumatisme, en Novembre 1956, par COSTE et FIGUET .

Chez une femme de 55 ans, l'injection dans chacun des deux genoux de 25 mg. d'acétate d'hydrocortisone, provoqua, 48 heures après, l'apparition d'une éruption formée de taches maculo-papuleuses, lie de vin, fortement saillantes en leur centre, marqué d'un point purpurique. Cette éruption était disséminée sur les quatre membres et les régions fessières ; elle respectait le tronc et la face. Après s'être estompée en 13 jours, elle réapparut 26 heures après une nouvelle injection. Elle était accompagnée au moment de son apparition par un malaise général fébrile. Une intra-dermo-réaction au chloramphénicol fut fortement positive alors qu'une intra-dermo-réaction au mélange d'acétate d'hydrocortisone et de chloramphénicol était modérément positive. La biopsie d'un élément cutané a confirmé son origine allergique.

Plus fréquentes sont les réactions cutanées au voisinage du point d'injection. En voici un exemple :

- OBSERVATION N° 2.

Monsieur SCHU... Georges, est un agent de service âgé de 58 ans. Il souffre depuis le début de 1962 d'une lombosciatique SI droite pour laquelle il reçoit des injections épidurales d'acétate de prednisolone (50 mg.) par le premier trou sacré. Les injections du 3 et du 6 Avril se passent sans incident. 24 heures après une nouvelle injection le 9 Avril, apparaissent quelques macules érythémateuses au pourtour du point d'injection. Nouvelles injections les 12 et 18 Avril. L'éruption s'étend de façon excentrique à partir du point d'injection. Elle envahit le sacrum, la région fessière, la moitié inférieure du dos. Elle est formée de plaques saillantes, rouge vif, séparées par des intervalles de peau saine. Une intra-dermo-réaction à la suspension d'acétate de prednisolone est fortement positive.

Il faut noter que cette suspension est dépourvue de chloramphénicol et que l'injection fut faite sans xylocaïne. L'allergène est, dans ce cas, vraisemblablement le Tween 80.

ETUDE COMPARATIVE
DE LA
TOLERANCE LOCALE DES STEROIDES INJECTABLES
PAR VOIE INTRA ARTICULAIRE

Sur 2826 injections nous n'avons observé aucune réaction d'intolérance pseudo-phlegmonneuse de type III. Par contre, les exacerbations légères de type I sont relativement fréquentes.

Le mode d'introduction du stéroïde, les doses injectées, la voie d'abord ont été précisées plus haut. Nous passerons successivement en revue les intolérances observées avec chacun des stéroïdes, puis nous résumerons nos résultats en deux tableaux synoptiques.

A.- T.B.A. de DEXAMETHASONE.

222 malades ont reçu du T.B.A.

16 ont eu une réaction d'intolérance, soit 7,5 % ;

9 des 16 malades intolérants au T.B.A. étaient aussi intolérants à un autre stéroïde.

7 malades étaient donc intolérants au seul T.B.A. : 3,1 %.

15 autres malades intolérants à d'autres corticoïdes ont très bien toléré le T.B.A.

1 seul malade a eu une intolérance marquée de type II.
Il s'agissait d'une polyarthrite rhumatoïde en poussée évolutive intolérante aussi aux autres cortico-stéroïdes, toutes les autres intolérances ont été de type I.

B.- AUTRES STEROIDES.

207 malades ont reçu localement d'autres stéroïdes.

1.- ACETATE D'HYDROCORTISONE.

98 malades ont reçu ce stéroïde.

12 ont eu une réaction d'intolérance, soit 11,9 %

5 étaient aussi intolérants à d'autres stéroïdes.

7 n'étaient intolérants qu'à l'hydrocortisone : 7 %

Ils se répartissent en :

- . 5 P.S.H.
- . 2 gonarthroses,
- . 3 coxarthroses,
- . 2 coxites.

Toutes les intolérances furent de type I.

II - ACETATE DE PREDNISOLONE.

43 malades ont reçu ce stéroïde.

4 ont eu une réaction d'intolérance, soit 9 %.

2 n'étaient intolérants qu'à l'acétate de prednisolone ,
soit 4,5 %.

Ces 4 malades étaient atteints de coxarthroses.

Intolérance de type I.

III - ACETATE DE DEXAMETHASONE.

39 malades ont reçu ce stéroïde.

9 ont eu une réaction d'intolérance, soit 22 %.

5 étaient aussi intolérants à d'autres corticoïdes.

4 étaient intolérants à ce seul stéroïde, soit 4,5 %

Ils se répartissent :

- . 2 coxarthroses,
- . 3 gonarthroses,
- . 2 P.S.H.
- . 2 polyarthrites rhumatoïdes.

Il faut signaler que toutes les intolérances à l'acétate de dexaméthasone ont été légères, de type I.

IV - ACETATE DE 6 α METHYLHYDROCORTISONE.

27 malades ont reçu ce stéroïde.

3 ont eu une réaction d'intolérance, soit 9 %.

2 étaient intolérants à ce seul stéroïde, soit 6,9 %

Sur les 3 malades, 2 ont eu une réaction d'intolérance de type I, le troisième une réaction de type II. Il faut insister sur le fait que le dernier pourcentage calculé n'a qu'une valeur relative étant donné le petit nombre de la série.

Nous avons résumé dans le tableau n° 10 la tolérance comparée entre les différents stéroïdes injectables en fonction du nombre de malades.

<u>CORTICOIDES</u>	<u>T.B.A.</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
Nombre de malades	222	98	43	39	27
Tolérance parfaite	92,5 %	88 %	91 %	78 %	91 %
Intolérance globale	7,5 %	11,9 %	9 %	22 %	9 %
Intolérance au seul stéroïde	3,1 %	7 %	4,5 %	10 %	7 %

T A B L E A U N° 10

o . o .

TOLERANCE COMPAREE GLOBALE EN FONCTION DU NOMBRE D'INJECTIONS

<u>CORTICOIDES</u>	<u>T.B.A.</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
Nb. d'injections	1294	840	210	295	184
Tolérance parfaite	97,6 %	97,3 %	96,4 %	95,8 %	97,9 %
Intolérance globale	2,38 %	2,7 %	3,6 %	4,2 %	2,1 %
dont Intolérance Type II	0,15 %	0,24 %			0,5 %

Rappelons que, dans les tableaux :

- L'ACETATE D'HYDROCORTISONE est désigné par : I
- L'ACETATE DE PREDNISOLONE " " " II
- L'ACETATE DE DEXAMETHASONE " " " III
- L'ACETATE DE METHYLHYDROCORTISONE " " " IV

Au terme de cette étude comparée de la tolérance locale des dérivés stéroïdiques injectables, nous voyons qu'actuellement la plupart des stéroïdes commercialisés donnent , dans 4 à 10 % des cas, une réaction locale d'intolérance. Cette réaction est, dans la très grande majorité des cas, légère de type I. Il faut noter qu'elle n'a été observée, avec le T.B.A. de dexaméthasone, que dans 3,1 % des cas.

Si on élimine de la série une polyarthrite rhumatoïde vivement intolérante à la plupart des stéroïdes locaux, on voit que toutes les intolérances au T.B.A. de dexaméthasone ont été légères, fugaces et n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement.

CHAPITRE QUATRIEME

ACCIDENTS

A C C I D E N T S

Dans l'ensemble, les accidents sont rares. La plupart des auteurs les chiffrent à 1 ou 3 pour dix mille. Il s'agit, le plus souvent, d'arthrites septiques d'inoculation, plus rarement de tuberculose articulaire méconnue, dont le potentiel évolutif se trouve exalté, plus rarement encore de détérioration articulaire ou d'accidents généraux. Quels qu'ils soient, ces accidents méritent d'être bien connus, étant donné la grande diffusion de la méthode d'une part, et la gravité qui caractérise certains d'entre eux, d'autre part.

ARTHRITES SEPTIQUES

Elles représentent le risque majeur des injections intra-articulaires, soit que le germe ait été inoculé par l'opérateur, soit que le stéroïde injecté ait réveillé la virulence d'un germe déjà présent dans la cavité synoviale.

A.- ARTHRITES A PYROGENES BANAUX

Parmi les fiches des malades atteints d'arthrites septiques, à pyogènes banaux, et hospitalisés à la Clinique Rhumatologique de la Faculté, nous avons retenu 14 cas d'arthrites imputables à une injection intra-articulaire de stéroïdes.

Nous nous proposons de présenter nos observations, d'en discuter les aspects et, compte tenu des travaux déjà faits sur ce sujet, de tenter d'en dégager quelques idées générales, en ce qui concerne le diagnostic et le traitement.

OBSERVATIONS CLINIQUES

- OBSERVATION N° 3.

Monsieur GAST... André est un goutteux, traité depuis 1950 et qui présente plusieurs arthropathies uratiques. Son genou droit, en particulier, est atteint depuis 1952. Les poussées douloureuses y sont fréquentes, accompagnées d'hydarthrose. Il reçoit, outre la colchicine, du Cortancyl et de la phénylbutazone per os.

En Avril 1958, alors qu'il est hospitalisé à Necker pour un bilan rénal, il fait une forte poussée algique du genou droit et reçoit quelques injections locales d'hydrocortisone après ponction.

Trois jours après une infiltration, le genou devient rouge, chaud, très douloureux.

L'impotence fonctionnelle est totale, la fièvre est à 39°. Le 5 Mai, le malade est envoyé dans le Service. L'arthrite purulente du genou est manifeste, la fièvre est à 38°, la vitosse de sédimentation à 121 mm., la numération montre 9.800 G.B. et 71 % de polynucléaires.

La ponction du genou ramène 60 ml. de pus contenant 81.000 éléments dont 84 % de polynucléaires très altérés.

Le Pyocyanique pousse en culture.

Le traitement comporte 10 millions d'unités de pénicilline en perfusion, plus 1,50 g. de Streptomycine pendant 1 mois. La température revient à la normale en 10 jours. Le 19 Juin, la vitesse de sédimentation est revenue à 28 mm., le genou est un peu augmenté de volume, ankylosé en extension. La flexion passive est de 30°. Balnéothérapie et mécanothérapie.

Au point de vue radiologique :

L'état ne s'est pas modifié ; il existe une déminéralisation diffuse de l'article avec pincement de l'interligne.

Commentaire :
=====

Ce cas présente plusieurs particularités :

- tout d'abord : le fait qu'elle survienne chez un goutteux, et l'on sait que, classiquement, l'acide urique gênerait le développement des germes dans une articulation ;
- d'autre part, la rapidité avec laquelle la température et la vitesse de sédimentation sont revenues à la normale. C'est là un fait tout-à-fait inhabituel, qu'il faut peut-être attribuer à la sensibilité du pyocyanique aux antibiotiques.

- OBSERVATION N° 4.

Monsieur ROB... Théophile, 66 ans, est atteint d'arthrose des hanches, des genoux, des chevilles. Il a reçu depuis 1954 plus d'une centaine d'injections d'hydrocortisone dans chaque articulation atteinte.

Le 20 Mai 1961, il reçoit une injection d'hydrocortisone dans le genou droit. 48 heures après, le genou est douloureux, tuméfié et chaud. La fièvre est à 38°. La numération montre 9.850 G.B. dont 66 % de polynucléaires. La Ponction du genou le 6 Juin, soit 16 jours après l'inoculation montre la présence d'un liquide purulent contenant 10.750 éléments dont 98 % polynucléaires et du staphylocoque doré, Chapmann positif.

Le traitement institué le 8 juin comporte : 6 grammes de Flabelline, 1 million d'Unités de Pénicilline, 2 grammes de Cathomycine et 1,50 gramme de Streptomycine.

La fièvre est à 38,5°, la vitesse de sédimentation à 140. Devant l'importance des signes locaux, on décide de faire une arthrotomie large. Quinze jours plus tard, les signes généraux sont encore alarmants malgré dix instillations de néomycine par le drain articulaire. On change d'antibiotiques : Terramycine 400 mg. ; Propiocrine 2 g. ; Tifomycine 1,50 g. ; deux transfusions sont nécessaires.

Le 1er Août, soit après deux mois de traitement, la température est normale. La vitesse de sédimentation est encore à 116 mm.

Le 1er Septembre, la température est normale malgré l'arrêt des antibiotiques depuis un mois ; la vitesse de sédimentation est encore à 70 mm. Le genou est encore tuméfié, chaud, un peu ankylosé. Le malade reprend la marche après rééducation.

Commentaires :
=====

La gravité de ce cas, tient vraisemblablement à plusieurs facteurs : la virulence du staphylocoque, le fait que le traitement n'a été institué que 16 jours après l'inoculation septique et peut-être le fait que ce malade, ayant reçu de très nombreuses injections de stéroïdes intra-articulaires, sa synoviale, riche en hormones, qu'elle stocke on le sait au niveau des fibroblastes, se sera moins bien défendue contre l'agression microbienne.

On peut encore retenir de cette observation l'élévation de la V.S. au-dessus de 100 mm. , la persistance de la fièvre pendant 2 mois et la nécessité d'un traitement prolongé.

Commentaire :

Dans ce cas aussi, l'absence de germe visible n'élimine pas le diagnostic d'arthrite septique d'inoculation. Les éléments en faveur de ce diagnostic sont :

- l'apparition retardée des signes phlegmasiques ;
- l'importance de la vitesse de sédimentation au-dessus de 100 mm.

Il faut ici aussi souligner la rapidité de la défervescence fébrile et la longue persistance d'une vitesse de sédimentation élevée.

- OBSERVATION N° 8.

Madame CHA... Raymonde, 44 ans, est atteinte de maladie
rhumatoïde depuis 10 ans.

Trois jours après une injection d'hydrocortisone dans le genou droit (28 Mai 1958), elle est prise de malaise général avec température à 40°, genou gonflé, chaud, très douloureux. La vitesse de sédimentation est à 112 mm., la numération sanguinê montre une hyperleucocytose à 10.000 G.B. dont 63 % de polynucléaires. La ponction du genou ramène un liquide floconneux, stérile à la culture contenant de nombreux leucocytes altérés. La malade est hospitalisée à Bichat.

Le traitement comporte : , un plâtre du genou en extension,
 , 5 millions, puis 2 millions d'unités de
 pénicilline pendant 60 jours,
 20 mg. de delta cortisone.

Le plâtre est gardé 30 jours.

La température revient à la normale 70 jours après l'accident. La vitesse de sédimentation est à 10 mm. après 30 jours de traitement. En raison de l'importance des lésions locales, on cherche à obtenir une ankylose en extension.

En Septembre, soit plus de 3 mois après l'injection, le genou est encore chaud et gonflé bien que tout signe infectieux ait disparu.

Revue avec un an de recul, l'ankylose en extension est solide et indolore.

Commentaire :

Cette observation est intéressante car elle nous montre que la mise sous plâtre prolongée (30 jours) ne permet pas une

- OBSERVATION N° 10.

Monsieur GUER... Ferdinand, 64 ans, atteint de coxarthrose droite depuis 8 ans, reçoit une série d'injections locales d'hydrocortisone. 3 jours après la 9ème injection, apparaissent douleur, impotence fonctionnelle, fièvre à 38°.

Quinze jours après l'injection, le malade est vu. La hanche droite est douloureuse, il existe un empâtement profond, la ponction ramène un liquide purulent contenant 10.200 éléments dont 92 % de polynucléaires, pas de germe. La vitesse de sédimentation est à 85 mm., l'hyperleucocytose à 7.200 dont 74 % de polynucléaires. L'hémoculture est négative.

Le traitement comporte :
 . Pénicilline 4 millions,
 . Terramycine 1,5 g.
 . Erythromycine 2 g.

Enfin, injections de Streptomycine dans la hanche tous les 2 jours.
(26 injections).

La température revient à la normale en 2 mois, la vitesse de sédimentation est à 16 mm. L'aspect radiologique de la hanche est inchangé.

Le traitement antibiotique est arrêté au bout de 2 mois. Devant l'intensité des douleurs résiduelles au moment de la reprise de la marche, il est fait une arthrodèse extra-articulaire par greffe.

Commentaire :
=====

Le début tardif du traitement, 15 jours après l'accident, la difficulté du traitement local à la hanche, l'état antérieur de cette articulation arthrosique, expliquent pour une part le mauvais résultat fonctionnel.

- OBSERVATION N° 11.

Madame LER... Antoinette, 54 ans, reçoit pour une zizarthrose du pouce droit, une injection d'hydrocortisone. Trois jours après cette injection, la fièvre apparaît à 38,5°. Il existe un oedème local avec empâtement qui, progressivement, s'étend vers l'avant-bras. La vitesse de sédimentation est à 66 mm., la numération montre une hyperleucocytose à 14.000 G.B. dont 85 % de polynucléaires. La ponction ne ramène pas de liquide, l'hémoculture est négative.

Le traitement comporte :
 . Pénicilline : 1 million d'Unités,
 . Streptomycine 1 g.
 . Erythromycine 1,50 g.
 . Cortancyl 15 mg.

Le traitement n'est entrepris qu'après 25 jours d'évolution. Malgré ce retard, l'apyrexie est obtenue en 10 jours. La vitesse de sédimentation revient à la normale en 20 jours. Une staphylo-réaction est négative. La récupération fonctionnelle est totale.

Commentaire :
=====

L'apparition retardée des symptômes, la fièvre, l'hyperleucocytose à 14.000, l'empâtement du poignet et de l'avant-bras permettent d'affirmer le diagnostic d'atteinte infectieuse. L'inoculation intra-articulaire de la Trapézo-métacarpienne est moins certaine, étant donné la rapidité de la résolution des signes généraux et de la récupération fonctionnelle.

- OBSERVATION N° 12.

Monsieur JUL... Louis, 77 ans, reçoit pour une coxarthrose gauche, une injection locale d'Hydrocortisone. Le lendemain, il se plaint de douleurs de sa hanche gauche, la fièvre est à 38°. Il est alors traité pendant 15 jours par Butazolidine (500 mg. par jour).

Devant l'aggravation de son état, il est hospitalisé 18 jours après l'accident. La fièvre est alors à 38°, la vitesse de sédimentation à 105 mm. Une ponction ramène un liquide épais, stérile, contenant 9.600 éléments dont 94 % de polynucléaires. La numération montre une hyperleucocytose à 10.000 G.B. dont 83 % sont des polynucléaires. Le traitement institué comporte. 2 millions d'unités de Pénicilline,
. 1 g. de Streptomycine,
. 3 g. de Rovamycine et à 5 reprises
ponctions, lavage articulaire et injection locale de Soframycine.

La température et la vitesse de sédimentation reviennent à la normale en 1 mois. La marche est reprise au bout de 1 mois et demi, avec une canne.

Commentaire :
=====

L'évolution rapidement favorable malgré le retard apporté au traitement laisse penser que le germe introduit avait une virulence atténuée. Enfin, il faut noter que l'examen du liquide articulaire n'a pu être fait que 4 jours après le début du traitement général et après injection de 2 ampoules de Soframycine localement, ce qui lui enlève une partie de sa valeur.

- OBSERVATION N° 13.

Madame PET... Maria, 69 ans, est atteinte de gonarthrose bilatérale. 48 heures après une injection d'hydrocortisone dans son genou droit, apparaissent douleur vive, gonflement, impotence fonctionnelle, fièvre à 38,5°. Le diagnostic porté est alors celui de phlébite et la malade est traitée par Tromexane, Pénicilline : 1 million d'unités, Butazolidine.

L'état d'abord stationnaire, s'aggrave progressivement et la malade est hospitalisée 40 jours après l'accident. A ce moment, le genou est chaud, tuméfié, très douloureux. La fièvre est à 38,5°, la vitesse de sédimentation à 129 mm., la numération montre une hyperleucocytose à 12.600 G.B. dont 82 % de polynucléaires. Une ponction du genou reste blanche. Le diagnostic envisagé est celui de poussée inflammatoire et la malade reçoit d'abord 600 mg. de Butazolidine, puis 30 mg. de Delta Cortisone.

Le 5 Janvier, soit 2 mois après l'accident, elle est mise aux antibiotiques : Extencilline, 1 million d'Unités,

- Streptomycine 1 g.,
- Chloramphénicol 1,50 g.
- Butazolidine 500 mg.

La fièvre disparaît en 15 jours, la vitesse de sédimentation qui était à 129 mm. avant le traitement antibiotique, est à 58 mm. 15 jours plus tard, à 19 mm. 1 mois et ½ plus tard.

La malade est revue en Juin, soit 8 mois après l'accident, le genou a retrouvé son aspect normal, la vitesse de sédimentation est à 8 mm. Radiologiquement, il existe une porose diffuse de l'articulation.

Commentaire :

L'évolution de la vitesse de sédimentation est intéressante à noter dans cette observation. Malgré un traitement hormonal à doses élevées, elle n'a amorcé sa descente qu'à l'adjonction des antibiotiques. Aussi, pensons-nous qu'on peut considérer une vitesse de sédimentation au-dessus de 100 mm. comme un bon critère d'infection intra-articulaire.

- OBSERVATION N° 14.

Madame ZAB... Geneviève, 64 ans, est atteinte depuis Avril 1959 d'une arthropathie torpide de l'épaule droite. L'image radiologique est celle d'une ostéonécrose aseptique. La ponction ramène un liquide hémorragique dépourvu de leucocytes et de germes.

Six jours après une injection locale d'hydrocortisone, la température monte à 39,5°, l'épaule est rouge, gonflée, la douleur est intolérable. Pensant à une réaction inflammatoire, on pratique 3 nouvelles injections locales. Les troubles s'accroissant, la malade est hospitalisée.

La fièvre est à 40°, la vitesse de sédimentation à 114 mm, il existe une hyperleucocytose à 12.500 G.B. dont 78 % de polynucléaires. La ponction ramène un pus grumeleux, épais, contenant un staphylocoque doré pathogène.

Le traitement comporte :
• Pénicilline 5 millions
• Streptomycine 1 g.
• Erythromycine 2 g.

Localement : Ponction, lavage, injection de Streptomycine.

Devant l'absence d'amélioration, on fait une arthrotomie de drainage.

Les suites en sont simples. La fièvre disparaît en 20 jours. Au 30ème jour, la vitesse de sédimentation est à 38 mm.

Radiologiquement, il existe une déminéralisation diffuse de la tête dont les contours sont irréguliers. La récupération fonctionnelle est satisfaisante.

Commentaire :

En raison des antécédents, il n'est pas absolument certain que le germe ait été introduit lors de l'injection locale.

Quoiqu'il en soit, cette observation reproduit le schéma symptomatique habituel avec sa fièvre élevée, une vitesse de sédimentation à plus de 100 mm., une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

- OBSERVATION N° 15.

Madame TEU... Julienne, 53 ans, présente, depuis 3 ans, une hydarthrose post-traumatique du genou droit pour laquelle elle reçoit, le 4 Janvier 1962, une injection d'hydrocortisone.

Trois jours plus tard, le genou est gonflé, douloureux, l'impotence est absolue, la fièvre à 39°. Une ponction du genou ramène un liquide jaune, laissant un dépôt floconneux et dont la formule comporte 85 % de polynucléaires. Il n'y a pas de germe.

La malade reçoit de la Pénicilline pendant quelques jours, sans effet, semble-t-il.

Elle est hospitalisée le 23 Janvier.

La fièvre est à 38°, la vitesse de sédimentation à 48 mm., Il existe une discrète hyperleucocytose à 8.200 éléments sans poly-nucléose (64 %).

L'examen du liquide de ponction montre la présence de 5.400 éléments dont 93 % de Polynucléaires et 4.200 hématies

Le traitement comporte :
• Chloramphénicol 1,50 g.
• Flabelline 8 g. par jour.

Localement : ponction - lavage tous les 2 jours avec injection de 2 ampoules de Soframycine.

La fièvre disparaît en 20 jours. Après 15 ponctions, le liquide se normalise (le 11 Février, 1.200 éléments dont 8 % de polynucléaires), mais la vitesse de sédimentation reste élevée à 45 mm., le 24 Février, soit près de 2 mois après l'accident.

On adjoint alors du Cortancyl aux antibiotiques (30 mg.) et le 8 Mars, la vitesse de sédimentation est à 5 mm.

La malade est revue 3 mois plus tard. Elle a retrouvé son état fonctionnel antérieur et ... son hydrarthrose. Son genou est encore plus chaud que l'autre, bien que les signes biologiques d'inflammation aient disparu.

Commentaire :
=====

Plusieurs éléments de cette observation sont surprenants. En particulier, la discrétion de l'hyperleucocytose sanguine, et de l'hypercytose du liquide synovial, mais aussi l'élévation modérée de la vitesse de sédimentation ; enfin, une défervescence relativement rapide malgré le retard apporté au traitement.

Peut-être cet aspect inhabituel est-il dû au court traitement par la Pénicilline reçu par la malade dans les jours qui ont suivi l'injection

- OBSERVATION N° 16.

Monsieur ABE... Georges, 71 ans, est un goutteux qui présente depuis plusieurs années une arthropathie du genou gauche ; peut-être d'origine uratique et pour laquelle il reçoit une série d'injections locales d'Hydrocortisone.

Quelques jours après une injection, en Mai 1962, il ressent une douleur du genou, accompagnée d'un mouvement fébrile à 38°. Il reçoit alors des antibiotiques pendant quelques jours. Pendant tout le mois de Mai, la fièvre persiste et le malade est hospitalisé le 8 Juin.

Le genou est très volumineux, chaud, très douloureux. La ponction ramène un pus franc, dans lequel on trouve 104.000 éléments (100 % de polynucléaires) et un staphylocoque doré pathogène.

La vitesse de sédimentation est à 140 mm.

Radiologiquement : déminéralisation, pincement de l'interligne, aspect grignoté des surfaces.

Le traitement comporte : . Flabelline 6 g. par jour,
 . Chloramphénicol 2 g.

Fonctions - lavages 2 fois par semaine avec injections locales de Soframycine.

La température ne revient à la normale qu'après 2 mois $\frac{1}{2}$ de traitement. La vitesse de sédimentation à 140 mm. avant traitement, est à 122 mm. après 1 mois, à 70 mm. après 2 mois $\frac{1}{2}$, à 19 mm. après 3 mois $\frac{1}{2}$ de traitement.

Au point de vue local, le nombre des éléments diminue régulièrement. Le malade subit au total 6 ponctions-lavages.

Commentaires :

L'observation de Monsieur ABE... est notre deuxième observation d'arthrite purulente chez un goutteux. Elle est particulièrement caractéristique par sa symptomatologie et son évolution sous traitement.

En raison des lésions articulaires antérieures et du retard apporté au traitement, le pronostic fonctionnel nous semble devoir être réservé.

REVUE DES TRAVAUX ANTERIEURS SUR CE SUJET

Dès 1953, HOLLANDER a rapporté quelques cas d'arthrites purulentes d'inoculation.

En 1955, RABINOWITZ rapporte un cas d'arthrite purulente développée en cinq jours, avec présence de staphylocoque doré, ainsi qu'un second cas d'arthrite septique de l'épaule apparu en dépit des plus minutieuses précautions d'asepsie ; aussi, souleva-t-il le problème de la présence latente de germes dans les articulations.

R.L. TONDREAU, J.-P. HODES et SCHMIDT, cités par P. PIZON, apportent 16 observations personnelles d'arthrites infectieuses survenues immédiatement après des injections locales d'Hydrocortisone. Le premier symptôme apparaît 24 à 48 heures après l'injection. Le liquide articulaire a montré la présence de staphylocoque doré isolé 11 fois, de B.K. isolé 1 fois, des deux associés 1 fois, de staphylocoque blanc 1 fois, de clostridium perfringens 1 fois.

Le traitement a toujours associé les antibiotiques au drainage chirurgical.

Sur les 16 malades, 5 guérirent sans séquelle. Il y eut 4 ankyloses totales, 3 ankyloses partielles, 4 malades furent perdus de vue.

==

	<u>Age</u>	<u>Accidents</u> <u>Ville V.</u> <u>Hopit. H.</u>	<u>Stéroïde</u> <u>Injecté</u>	<u>Article</u> <u>Arthrose</u> <u>(D)</u> <u>Ite : I</u> <u>Trauma: T</u>	<u>Foyer</u> <u>suppuré</u> <u>cutané</u> <u>ou</u> <u>Profond</u>	<u>Phase</u> <u>de</u> <u>latence</u> <u>(jours)</u>	<u>Numéro</u> <u>infiltr.</u>	<u>Durée</u> <u>avant</u> <u>Trait.</u> <u>(jours)</u>
. 3	45	H	F	G D	O	3	4ème	8
. 4	66	V	F	G D	O	2	n	16
. 5	56	V	ΔF	G D	O	2	n	4
. 6	69	V	F	H D	O	2	4ème	12
. 7	68	H	F	G I	O	3	n	6
. 8	44	V	F	G I	O	2	n	6
. 9	58	V	F	G D	O	3	3ème	11
. 10	64	V	F	H D	O	3	9ème	15
. 11	54	V	F	Rhiz. D	O	3	3ème	15
. 12	77	V	F	H D	O	1	1ère	18
. 13	69	V	F	G D	O	2	8ème	60
. 14	64	V	ΔF	EP D	?	6	2ème	22
. 15	53	V	F	G T	O	3	3ème	20
. 16	71	V	F	G D	O	3	5ème	20

T A B L E A U N° 12

	<u>Signes Locaux</u>	<u>Fièvre</u>	<u>V.S.</u>	<u>Hyper- Leuco- cytose</u>	<u>Poly- Nucléose</u>	<u>Nb. élém. liquide synovial</u>	<u>% polynu- cléaires</u>	<u>germe pathog.</u>
s. 3	+	39	121	9.800	71	81.000	84	pyo- cyaniq.
s. 4	+	38,5	140	9.850	66	10.750	98	Staph.
s. 5	+	39	120	9.600	71	71.600	90	staph.
s. 6	0	38,5	116	8.800	75	72.000	93	0
s. 7	+	38	112	8.700	80	71.000	83	0
s. 8	+	40	112	10.000	68			0
s. 9	+	39	102	13.000	83	21.800	88	0
s. 10	+	39	85	7.200	74	10.200	92	0
s. 11	+	39	66	14.000	85			0
s. 12	0	38,5	105	10.000	83	9.600	90	0
s. 13	+	38,5	129	12.000	82			0
s. 14	+	40	114	12.500	78			staph.
s. 15	+	39	48	8.200	64	5.400	93	0
s. 16	+	38	140	11.000	85	104.000	100	staph.

T A B L E A U N° 13

	antibio- thérapie générale	trait. local Nb.ponct.	traite- ment Chirur.	durée du traitem.	résultat	persist. fièvre (jours)	persist. V.S. élevée	trait. anti- inflam.
os. 3	+	0	0	30	ankyl. partiel.	10	20	0
os. 4	+	10	arthro- tomie	60	ankyl. partiel.	60	plus de 90	0
os. 5	+	8	0	21	Bon	24	30	0
os. 6	+	5	0	28	Bon	12	plus de 28	Butaz. 500mg.
os. 7	+	2	0	20	Bon	12	plus de 60	0
os. 8	+	0	0	75	ankyl.	95	70	Δcort. 20mg.
os. 9	+	16	0	80	arthr. raideur	78	78	butaz. 1 g.
os. 10	+	26	arthro- tomie	60	ankyl.	60	plus de 60	0
os. 11	+	0	0	23	Bon	10	20	Δcort. 15mg.
os. 12	+	5	0	45	Bon	30	30	0
os. 13	+	0	0	30	Bon	15	60	Butaz. 500mg.
os. 14	+	6	arthro- tomie	45	Porose	20	plus de 30	0
os. 15	+	15	0	50	Bon	20	45	Δcort. 30mg.
os. 16	+	6	0	90	Porose Ankyl.	75	100	0

T A B L E A U N° 14

B.- SUPPURATIONS PARA-ARTICULAIRES

à PYROGENES BANAUX

Elles proviennent d'une inoculation septique lors d'injections péri-articulaires. Nous en avons relevé 2 observations qui nous paraissent particulièrement démonstratives.

- OBSERVATION N° 17.

Madame ROZ... Julie, 61 ans, reçoit pour une périarthrite scapulo-humérale, une série d'injections locales. Trois jours après une injection, l'épaule augmente de volume, devient rouge, chaude et douloureuse. La fièvre est à 38,5°. Un médecin consulté institue un traitement antibiotique par Pénicilline : 1 million d'unités,

- . Streptomycine 1 g. et
- . Delta Cortisone 25 mg.

Quinze jours plus tard, la malade est hospitalisée. La fièvre est à 39°, la vitesse de sédimentation à 115, il existe une hyperleucocytose à 17.000.

L'examen permet la découverte d'un énorme abcès de la fosse sous-scapulaire. L'incision permet l'écoulement de plus de 1 litre de pus fourmillant de staphylocoques. Les suites opératoires furent simples.

- OBSERVATION N° 18.

Madame DUB... Marie-Françoise, 59 ans, reçoit pour une maladie rhumatoïde, le même jour, une injection d'acétate de Prednisolone dans sa cheville droite et dans les inter-phalangiennes proximales de l'index droit et de l'auriculaire gauche.

Deux jours plus tard, les deux doigts sont douloureux, rouges, tuméfiés. La fièvre est à 38,5°.

L'examen met en évidence 2 panaris péri-articulaires qui sont incisés et mis à plat.

Les suites opératoires furent compliquées par une poussée de la maladie rhumatoïde. La guérison locale se fit sans séquelle.

Commentaire :

Rien, dans ces deux observations, ne permettait au début de penser à une suppuration para-articulaire plutôt qu'à une arthrite septique. Seul l'examen bactériologique et cytologique du liquide synovial aurait pu permettre de trancher le débat. Mais cette ponction exploratrice fait courir le risque d'un ensemencement secondaire.

ARTHRITES TUBERCULEUSES

Sont une des complications les plus graves des injections intra-articulaires. Elles proviennent de la méconnaissance d'une tuberculose articulaire préexistante. En voici 2 observations :

- OBSERVATION N° 19.

Monsieur CLOP... Edouard, 55 ans, souffre depuis 1958 de sa hanche gauche. Radiologiquement, il existe, au niveau de la coxo-fémorale, un pincement supéro-interne de l'interligne, une tête un peu irrégulière en dedans, pas d'ostéophyte.

En Février 1960, l'impotence est absolue et le malade reçoit une série d'injections locales d'hydrocortisone. Quelques heures après la 20ème injection, il ressent une douleur très violente suivie d'un gonflement du creux inguinal.

Le malade est alors hospitalisé.

La fièvre est à 38°, la vitesse de sédimentation à 76.

Le malade est alors traité comme une arthrite septique à pyogènes banaux jusqu'à ce que la mort du cobaye inoculé rectifie le diagnostic.

Le traitement comporte : I.N.H . 600 mg.

- . Streptomycine 1 g. par voie générale et dans la hanche 2 fois par semaine.
- . plâtre pelvi-pédieux.

La fièvre disparaît dès le lendemain. L'état général se rétablit.

A deux reprises des abcès froids doivent être incisés et drainés.

Après un an de traitement, le malade peut reprendre la marche. Il existe un important raccourcissement avec ascension du fémur par destruction de la tête fémorale par ulcération compressive. Le traitement se poursuit.

- OBSERVATION N° 20.

Madame ROY... Joanne, 81 ans, souffre, depuis 1959, de l'épaule droite où les radiographies montrent une petite géode du quadrant supéro-externe de la tête humérale. Elle n'a pas de fièvre, la vitesse de sédimentation est à 14 mm., la gêne fonctionnelle est modérée. En Mars 1960, soit un an plus tard, elle reçoit localement 10 injections de 50 mg. d'hydrocortisone. Il se produit une amélioration fonctionnelle, mais une hydarthrose apparaît qui est ponctionnée et qui ne tuberculise pas le cobaye.

Un an plus tard, en Juillet 1961, elle reçoit 4 nouvelles injections de 50 mg. d'acétate d'hydrocortisone.

En Août, une nouvelle ponction ramène un liquide stérile qui ne tuberculise pas le cobaye.

En Octobre, pour une rechute douloureuse, elle reçoit 5 injections d'hydrocortisone. En Novembre, une ponction ramène 50 cm³ de pus qui tuberculise le cobaye.

Le traitement anti-tuberculeux amène une guérison complète en trois mois, il est encore poursuivi pendant un an.

Commentaire :
=====

Il s'agit ici d'une forme très torpide de "carie sèche" de l'épaule qui, malgré les injections répétées de stéroïdes, a mis deux ans pour faire la preuve de son origine tuberculeuse.

D.- DETERIORATIONS OSTEO-CARTILAGINEUSES

Quelques auteurs ont récemment fait état de détériorations ostéo-cartilagineuses observées au niveau de la tête fémorale lors de traitements corticothérapeutiques prolongés. EDSTROM G., en particulier, a rapporté, au Congrès de Rome, trois observations de malades atteints de Maladies Rhumatoïdes et traités par des doses

Élevées de stéroïdes - qui ont eu, après 2 ans ½ d'évolution, une destruction importante de la tête et du col fémoral, avec protusion acétabulaire.

En fait, rien ne permet d'affirmer que cet accident ne se serait pas produit en l'absence de traitement par les stéroïdes. EDSTROM incrimine un double mécanisme :

- d'une part : la corticothérapie accroît l'ostéoporose et donc diminue la résistance à la destruction ;
- d'autre part : la corticothérapie, diminuant la douleur locale, et la contracture musculaire, le malade marche davantage.

D'autres auteurs ont rapporté des observations d'ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale au cours de traitements corticothérapiques prolongés pour Pemphigus.

En ce qui concerne les injections intra-articulaires de stéroïdes, HOLLANDER et Coll. déclarent n'avoir jamais observé d'accident de ce type.

Pour notre part, nous pensons devoir faire état d'une observation d'ostéonécrose aseptique observée dans les suites immédiates d'une injection intra-articulaire mal supportée.

- OBSERVATION N° 21.

Madame ROU... Dorothée, 64 ans, est soignée, depuis 1954, pour une coxarthrose droite polaire supéro-interne, avec coxa-vara. Elle n'a jamais eu de stéroïdes par voie générale.

Elle reçoit, en Décembre 1960, une série de 8 injections locales d'acétate d'hydrocortisone. Trois jours après la dernière faite, le 6 Janvier 1961, elle ressent une violente douleur de la hanche droite, entraînant une impotence fonctionnelle absolue. La température est à 38°, la vitesse de sédimentation à 33 mm. Une radiographie faite le 16 Janvier ne montre aucune modification de l'état antérieur. Une ponction (le 4 Février) ramène un liquide contenant 600 éléments et de nombreuses hématies. Sur un cliché, le 2 Février, on voit apparaître une image de nécrose polaire supéro-interne et des tomographies, le 11 Février, montrent le séquestre.

Par ailleurs, l'examen complet montre que le coeur est normal. Il existe une hypertension modérée à 18/10. Il existe encore un hémipagisme du bassin droit et l'anamnèse apprend que cette femme a subi une irradiation vingt ans auparavant pour un cancer du col utérin.

AUTRES ACCIDENTS

Nous ne les citerons que pour mémoire, les observations en sont très exceptionnelles et nous n'en avons personnellement pas observé.

- Des THROMBOPHLEBITES SUPERFICIELLES : l'hydrocortisone pouvant être facteur d'hypercoagulabilité.
 - Un BRONCHOSPASME : par réaction hyper-allergique, qui peut même aboutir à :
 - Des HEMORRAGIES VISCERALES : avec purpura ;
 - Un HYPERCORTICISME, enfin
- en cas d'injections très fréquentes avec des doses élevées.
-

CHAPITRE CINQUIEME

CONCLUSIONS

CHAPITRE CINQUIEME

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Si l'idée d'injecter directement dans les articulations une substance médicamenteuse, destinée à agir localement, est apparue dès la fin du XVIIIème Siècle, cette technique ne s'est développée qu'après l'apparition des stéroïdes injectables, en 1951.

Une partie des stéroïdes injectés diffuse dans la circulation générale, une autre partie est métabolisée sur place, une troisième partie est stockée au niveau des fibroblastes de la synoviale. Sous l'influence de ce traitement, le liquide synovial se normalise, le nombre de ses éléments diminue, les chaînes de ses hyaluronates s'allongent et se ramifient, augmentant sa viscosité. Le mode d'action intime des stéroïdes injectés localement n'est pas entièrement connu.

A la demande de Monsieur le Professeur COSTE et avec son aide bienveillante, nous avons étudié sur un groupe de 222 malades l'efficacité comparée de 5 préparations stéroïdiques injectables. Nous avons, pour cela, analysé le résultat de 2.828 injections :

Nous avons utilisé les cinq produits suivants :

- . T.B.A. de dexaméthasone,
- . Acétate d'Hydrocortisone,
- . Acétate de Prednisolone,
- . Acétate de dexaméthasone,
- . Acétate de 6 α Méthyl Prednisolone.

L'efficacité du T.B.A. de Dexaméthazone nous a paru nettement plus grande que celle des autres stéroïdes injectables : 95 % de résultats favorables pour l'ensemble de nos malades. Le même pourcentage a été retrouvé pour les arthrites, les arthroses et les rhumatismes abarticulaires. Ce pourcentage est supérieur à ceux qu'ont donné les autres préparations stéroïdiques comparativement étudiées. Après correction des résultats en fonction de l'équivalence pondérale "physiologique" postulée des doses des divers stéroïdes injectables, nous avons calculé pour chaque stéroïde un "indice d'activité". Dans la mesure où l'on peut inférer de l'activité spécifique d'un stéroïde introduit par la voie générale à son activité en injection locale (intra-articulaire) cette dernière échelle fait également ressortir la supériorité

du T.B.A. de dexaméthazone sur les autres préparations stéroïdi-ques que nous lui avons comparées. Cette supériorité se manifes-tant en particulier vis-à-vis de l'acétate du même stéroïde, on peut supposer qu'elle tient à l'anion ter-butyl-acétique.

Quelle que soit l'efficacité des stéroïdes injectés, des incidents peuvent apparaître, liés parfois à l'introduction de l'aiguille, plus souvent au stéroïde injecté.

Ces incidents sont mineurs dans la majorité des cas (4 à 10 %). Ils consistent habituellement en une exacerbation douloureuse à l'origine de laquelle on incrimine des réactions allergiques ou une irritation de la synoviale par les micro-cristaux injectés.

Il est permis de penser que d'autres mécanismes peuvent intervenir : modifications de l'osmolarité ou du pH du liquide synovial, causes psychologiques. Nous avons remarqué que ces réactions douloureuses survenaient plus volontiers lorsque l'in-jection fut douloureuse, lorsque l'injection était faite par un autre opérateur que celui auquel le malade était habitué.

Enfin, les réactions cutanées sont relativement rares. En dehors de celles liées au stéroïde ou à son excipient, il faut ajouter les intolérances à l'antiseptique utilisé pour la désinfec-tion cutanée et, en particulier, à l'iode

Nous nous sommes attaché plus longuement à l'étude des arthrites septiques.

Nous avons rassemblé 14 observations d'arthrites puru-lentes secondaires à des injections locales de Stéroïdes. Deux nouvelles observations récentes, celles de Monsieur LECO... (arthrite de la tibio-tarsienne) et celle de Madame SOUP... n'ont pu être incluses dans notre étude.

Ainsi, entre 1955 et 1962, 16 malades ont été hospita-lisés à la Clinique Rhumatologique de la Faculté pour arthrite septique d'inoculation. On ne peut s'empêcher de penser qu'étant donné la large diffusion des injections intra-articulaires, cet accident soit relativement rare.

Sur les 14 cas analysés, 12 sont consécutifs à une injection faite en pratique "de ville", 2 à une injection faite en pratique hospitalière où les conditions de stérilisation et d'asepsie sont peut-être plus rigoureuses.

- 12 fois le produit injecté fut de l'acétate d'hydrocortisone, dont on sait que la préparation commerciale contient un peu de chloramphénicol ;
- 2 fois ce fut l'acétate de Prednisolone.

L'articulation intéressée fut :

- 3 fois le genou,
 - 3 fois la hanche,
 - 1 fois l'épaule,
 - 1 fois la trapézo-métacarpienne.
-
- Dans 11 cas, il s'agissait d'arthrose,
 - 2 fois d'arthrite,
 - 1 fois de séquelle traumatique.
-
- 1 fois, l'accident est survenu lors de la première injection,
 - les autres fois, les malades avaient déjà reçu des injections de stéroïdes sans incident.

Chez aucun de nos malades, nous n'avons relevé de foyer suppuratif profond ou de staphylococcie cutanée. Dans 1 cas d'arthrite suppurée de l'épaule, le sujet avait présenté, un an auparavant, une ostéoarthrite vertébrale torpide à germe non déterminé.

Le temps de latence écoulé entre l'injection et l'apparition du premier symptôme a été :

- 7 fois de 3 jours,
- 5 fois de 2 jours,
- 1 fois de 1 jour et
- 1 fois de 6 jours.

Il a donc été compris, 12 fois sur 14, entre 48 et 72 heures. Enfin, il est intéressant de remarquer que le cas où le temps de latence fut de 6 jours est précisément celui pour lequel le malade avait été porteur d'une ostéoarthrite microbienne un an auparavant.

Ceci peut permettre de penser que le germe responsable de l'arthrite n'a pas été introduit lors de l'injection mais se trouvait déjà à l'état latent dans l'articulation.

Le diagnostic d'arthrite suppurée a été porté :

- 6 fois moins de 8 jours après l'injection ;
- 1 fois au 10ème jour,
- 3 fois au 15ème et au 17ème jour,
- 3 fois au 20ème jour,
- 1 fois au 60ème jour.

Dans 3 cas, un traitement antibiotique de courte durée et à doses insuffisantes, avant l'hospitalisation, a modifié la symptomatologie et rendu trompeur le tableau clinique, sans enrayor l'évolution.

Chez un de nos malades, le diagnostic porté fut celui de Phlébite du membre inférieur.

Les signes locaux d'inflammation étaient présents 12 fois sur 14. Au genou, à l'épaule, ils sont toujours présents. Sur 3 cas d'arthrites de la hanche, 2 étaient dépourvus de signes locaux.

La fièvre a été :

- 2 fois à 40°,
- 6 fois à 39°,
- 4 fois à 38,5° et
- 2 fois à 38° avant tout traitement.

C'est un élément essentiel du diagnostic.

La vitesse de sédimentation a été 11 fois supérieure à 100 mm. dont 2 fois à 140 mm. En l'absence de germe dans le liquide synovial, une vitesse de sédimentation inférieure à 70 mm. doit faire faire des réserves sur le diagnostic d'arthrite septique.

L'hyperleucocytose sanguine est constante. Sa valeur moyenne est de 10.000 leucocytes. Nos chiffres extrêmes sont de 7.200 et de 14.000 . Il existe une polynucléose neutrophile dont la valeur moyenne est de 74 %.

L'hémoculture , quand elle a été faite, est toujours restée stérile (3 cas).

L'étude du liquide synovial prélevé par ponction a un intérêt essentiel. Cette étude a été faite complètement chez 10 malades, chez un autre, seule la recherche bactériologique a été faite, chez 3 autres enfin, la ponction ne put ramener de liquide. Elle montre une hypercytose dont la valeur moyenne est de 60.000 éléments, formée pour 92 % de polynucléaires altérés.

Un germe a été mis en évidence dans le liquide synovial 5 fois :

- . 4 fois il s'agissait de staphylocoque doré pathogène, Chapman positif,
- . 1 fois de pyocyanique pour une injection faite en milieu hospitalier.

Dans 9 cas aucun germe ne put être découvert ; 5 de ces malades avaient reçu un traitement antibiotique par la voie générale avant l'examen.

Le traitement institué comportait dans tous les cas un traitement antibiotique mixte par la voie générale (orale et parentérale) et, dans 10 cas, un traitement local par ponction-lavage et injection d'antibiotique. Le nombre moyen des ponctions est de 10. La durée moyenne du traitement antibiotique est de 47 jours, avec, dans les cas extrêmes, 20 jours pour le cas le plus favorable, 90 jours pour le cas le moins favorable. Si l'on mesure la durée moyenne du traitement dans les 5 cas où un germe a pu être découvert, on constate qu'elle est de 49 jours, soit une valeur équivalente.

Sous l'influence du traitement, la température est revenue à la normale en lysis au bout d'un temps très variable, allant de 12 jours à 95 jours. La valeur moyenne est de 37 jours, soit 10 jours de moins que la durée moyenne du traitement antibiotique.

La vitesse de sédimentation est restée longtemps très accélérée : 51 jours en moyenne. Dans 2 cas, elle est restée accélérée pendant plus de 3 mois. Le traitement anti-inflammatoire isolé ne la fait pas baisser (Obs. N° 13). Son adjonction aux antibiotiques accélère sa normalisation.

Dans 2 cas, il a fallu recourir à une arthrotomie de drainage. Chez un troisième malade, une arthrodèse extra-articulaire fut nécessaire. En dehors de ce cas d'ankylose chirurgicale, 5 malades eurent une importante diminution fonctionnelle, 8 n'eurent aucune séquelle.

AU TOTAL :

Nous pensons que sur le plan du diagnostic, l'apparition de signes infectieux 48 à 72 heures après une injection intra-articulaire, une vitesse de sédimentation à plus de 80 mm., une hyperleucocytose sanguine avec polynucléose neutrophile doivent faire envisager le diagnostic d'arthrite suppurée. Il faut alors, avant tout traitement, pratiquer une ponction du liquide de synovial avec étude cytologique et bactériologique complète.

En cas d'hypercytose, renouveler l'examen bactériologique du liquide avant de recourir aux antibiotiques.

Une fois le diagnostic d'arthrite suppurée établi, il nous paraît indispensable que la première partie du traitement soit faite en milieu hospitalier.

Le traitement antibiotique devra être fait à doses élevées. Le choix des antibiotiques est variable, et laissé à l'initiative individuelle, en l'absence d'antibiogramme. Il paraît indiqué d'avoir recours aux pénicilliniques naturels ou de synthèse.

La pratique des ponctions avec lavage de l'articulation au sérum physiologique tiédi et injection locale d'antibiotiques nous semble pouvoir éviter, dans la majorité des cas, le recours à l'arthrotomie.

Si, malgré un traitement local et général bien conduit, la suppuration reste intarissable, il faut savoir ne pas trop retarder l'heure chirurgicale, après un essai des fibrinolytiques locaux.

Au cours de l'évolution, nous pensons que l'arrêt des antibiotiques peut se faire après 10 jours d'apyrexie persistante sans se préoccuper de la vitesse de sédimentation.

Cet arrêt doit, à notre avis, être fait brusquement en surveillant la courbe thermique, qui doit rester au-dessous de 37° le matin.

L'usage d'un plâtre apparaît plus controversé. Son usage semble utile à condition de ne pas le maintenir plus d'une dizaine de jours. Passé ce délai, il devra être remplacé par deux gouttières, l'une en flexion, l'autre en extension, qui seront portées alternativement.

Quelle que soit la qualité du traitement, les séquelles articulaires, les amyotrophies sont encore à craindre.

Aussi, il faut insister sur la valeur du traitement prophylactique et sur les précautions d'asepsie rigoureuse qui sont indispensables pour faire de cette méthode thérapeutique, qui rend de si grands services, une méthode sans danger.

VU et permis d'imprimer :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS,

J. R O C H E

Le DOYEN de la FACULTE
de MEDECINE de PARIS :

L. B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE :

F. C O S T E

CHAPITRE SIXIEME

BIBLIOGRAPHIE

1. *Journal de la Société de la langue française*, 1880, t. 1, p. 100.

B I B L I O G R A P H I E

- ARLET J. Remarques sur l'emploi de l'hydrocortisone intra-articulaire dans quelques affections non inflammatoires.
Rev. Rhum. 20 : 643-645, 1953
- ARLET J. et MOLE J. Résultats de 125 injections intra-articulaires d'hydrocortisone.
Presse Méd. 62 : 574, 1954
- ARLET J. et MOLE J. Epanchement articulaire et gonarthrose
Observations sur 100 cas de gonarthrose
Rev. Rh. 23 - 236 - 1956
- AUDOY AUD A. Etude critique des résultats du traitement des coxarthroses par les dérivés cortisoniques injectables - Thèse BORDEAUX 1957.
- AUSTEN F.K. et CALKINS E. Serial Studies of Synovial fluid in evaluating intra-articular agents.
Ann. Rhum. Dis., 14 : 283-287, 1955.
- BALLABIO C.B., SALA G. et BONOMO E.
L'azione de l'acetato di idrocortisone sull'essudato articolare.
Reumatismo, 5 : 259-268, 1953.
- BALLABIO C.B. et BONOMO E.
I derivati cortisonici di impiego locale
X° Cong. Soc. Ital. Reum., 1 vol., 354 p.
Reumatismo MILANO, 244-263, 1957
- BAUM J. et ZIFF M. Use of hypospray jet injector for intra-articular injections.
Arthr. Rheum., 3 : 430, 1960.
- BERTRAND J., RIFFAT G., LORAS B. et RONDELET J.
Elévation des corticoïdes plasmatiques après injection intra-articulaire de dérivés cortisoniques (Delta-hydrocortisone).
Rev. Franç. Et. Chi. Biol., 4 : 159-161, 1959.

BERTRAND J., RIFFAT G., LORAS B. et RONDELET J.

A propos des injections multi-articulaires de delta-hydrocortisone et de la diffusion du stéroïde dans la circulation générale.

Lyon-Méd., 201 : 747-754, 1959.

BILKA P.J. Intra-articular use of hydrocortisone in rheumatic diseases.

Minnesota Med., 55 : 938-944, 968, 1952.

BLOCH MICHEL et coll. L'ostéonéorose aseptique - Complication de la corticothérapie.

Soc. Méd. Hôp. Séance du 17-9-1961.

BOISSIER J. Pratique quotidienne des injections locales d'hydrocortisone en rhumatologie.

La Clinique, 53 : 588-589, 1958.

BOLAND E.W. et HEADLEY

Compound F used orally in patients with rheumatoid arthritis.

J.A.M.A., 148 : 981, 1952.

BOLAND E.W. Antirheumatic effects of hydrocortisone (free alcohol) hydrocortisone acetate and cortisone (free alcohol), as compared with cortisone acetate. Results from oral administration in patients with rheumatoid arthritis.

Brit. Med. J., I : 559-564, 1952

BOLAND E.W. Experiences with hydrocortisone (free alcohol) and hydrocortisone acetate.

Calif. Med., 77 : I, 1952.

BOLAND E.W. Clinical use of Cortisone, hydrocortisone and A.C.T.H.

J.A.M.A., 150 : 1281-1288, 1952.

BONNER C.D. - Effectiveness of multiple short interval intra-articular hydrocortisone acetate in rheumatoid and osteoarthritis.

Arch. Intern. Rheum., 2 : 3-27, 1959.

BORNSTEIN J., SILVER M., NEUSTADT DH., BERKOWITZ S. et STEINBROCKER O.

Intra-articular hydrocortisone acetate in rheumatic disorders.

Geriatrics, 9 : 205, 1954.

BRECK C.A. et BRECK R.V. The intra-articular use of hydrocortisone
Meriden Hosp. Bull., 6 : 39 - 43, 1952.

BROWN E.M., FRAIN J.B., UDELL L. et HOLLANDER J.L.

Local hydrocortisone in the rheumatic diseases : Summary
of 17 months clinical experience.

Ann. Rheum. Dis., 11 : 301, 1952.

BROWN E.M., FRAIN J.B., UDELL L. et HOLLANDER J.L.

Locally administrated hydrocortisone in the rheumatic
diseases. A summary of its use in 547 patients.

Ann.J. Med., 15 : 656-666, 1953.

BUNN P.

Pyoarthrititis : its treatment and role of adrenal ste-
roids in its pathogenesis. Tr. Am. Clin. and Climatol.,
69 : 9-19, 1957.

BUREAU R.

Hydrocortisone intra-articulaire.

Concours Med., 42 : 4427, 1958.

BURNSTEIN S., SAVARD K. et DORFMAAR J.

The in vivo metabolism of hydrocortisone.

Endocrinology, 53 : 88, 1953.

BYWATERS E.G.L. et DIXON A.S.P.J.

Heberden Society Clinical meeting.

Ann. Rheumat. Dis., 10 : 231, 1951.

CALIO A. et PERIA G.

Azione del Deltacortenols in intraarticolare.

Minerva Ortop., 10 : 569-572, 1959.

CHANDLER G.W., WRIGHT V. et HARTFALL S.J.

Intra-articular therapy in rheumatoid arthritis : com-
parison of hydrocortisone tertiary butyl acetate and
hydrocortisone acetate.

Lancet, 2 : 661-659, 1958.

CHANDLER G.N. et WRIGHT V. - Deleterious effect of intra-articular
hydrocortisone.

Lancet, 2 : 661-664, 1958.

CHANDLER G.N., JONES D.T., WRIGHT V. et HARTFALL S.J.

Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone.

Brit. Med. J., I : 952-953, 1959.

CHRISTIE B.G.B.

Intra articular prednisolone 21 : phosphate. A clinical trial.

Lancet, I : 71-72, 1959.

CLARK W.S., BLAIS J.A. et TONNING H.O.

Antirheumatic and metabolic effects of hydrocortisone in rheumatoid arthritis

J. Clin. Investigation, 31 : 621, 1952.

COODLEY E.L. Experience in the management of joint and soft tissue disease with a new form of hydrocortisone for local injection.

J. Chronic. Dis., 7 : 429-439, 1958.

COPE C.L. et SEWELL C.E.

The presence of natural hydrocortisone in synovial fluid.
Ann. Rheum. Dis., 14 : 392, 1956.

COSTE F. A propos du traitement des algies et des rhumatismes par la méthode des injections locales.

Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1931, p.103.

COSTE F., ANTOINE B. et RAMPON S.

Le mécanisme d'action de l'hydrocortisone injectée dans les articulations. Essai thérapeutique d'un ester soluble de l'hydrocortisone (hemi succinate).

Rev. Rhum., 22 : 657-664, 1955.

COSTE F. et AUQUIER L. - La novocaïnisation intra-articulaire comme traitement de la gonarthrose.

Sem. Hôp. PARIS 1947, p.320.

COSTE F., LAURENT F., MAUVOISIN F. et WEISSENBACH R.J.

L'hydrocortisone en injection locale.

Rev. Rhum., 20 : 309-310, 1953.

COSTE F. et PIGUET B.

Réaction d'intolérance cutanée à l'injection intra-articulaire de suspension d'hydrocortisone.

Rev. Rhum., 24 : 48, 1957.

COSTE F., DELBARRE F., PANNIER S. et FOUCAULT J.P.

Effets thérapeutiques du sel disodique de l'ester monophosphorique d'hexadecadrol administré localement.

Sem. Hôp. PARIS, 37 : 1425-1428, 1961.

CROS JUAN A. La hidro cortisona intraarraquidea in reumatologia

Rev. Esp. Reur., 7 : 161-163, 1958.

CROS JUAN A. Algunos aspectos farmacologicos y empleo en clinica dela hidro cortisona intrarraquidea.

Rev. Esp.Reum., 7 : 589-596, 1958.

DAL CORTIVO L., PATTERSON M.J. et UMBERGER C.J.

Chemical studies on synovial fluid relative to intra-articular injection of hydrocortisone acetate.

J. Lab. and Clin. Med., 46 : 720-728, 1955.

DANEO V. et FILOGAMO G.

Ricerche sulle modificazioni del liquido sinoviale di artropatici determinate da inezioni intra-articolari di idrocortisone acetato e di cortisone.

Reumatismo, 6 : 123-127, 1954.

DAVISON S. The treatment of degenerative joint (osteoarthritis) by the intra-articular instillation of hydrocortisone.

N.York State J.M., 53 : 975, 1953.

DEBEYRE N. Traitement de la polyarthrite chronique évolutive par l'hydrocortisone.

Rev. du Rhum., 21 : 260, 1954.

DELBARRE F. et BRAUN S.

Essais cliniques du T.B.A. de Prednisolone 1957

non publié

DELBARRE F. et BRAUN S.

Etude par l'isotope S 35 de la fixation du soufre dans le tissu conjonctif et le cartilage.

Comm. 85ème Congrès Soc. Sav. AIX, 1960
Rheum. 1961, 13, 269.

- DENIS A. Les indications et les techniques des traitements par l'hydrocortisone.
Rev. du Rhum., 21 : 256-262, 1954.
- DENIS A. Les infiltrations d'hydrocortisone intra-articulaires et juxta-articulaires en rhumatologie (arthrites rhumatismales exclues).
Démonstr. Prat. Rhum., 1 fasc., 131 p., PARIS, 1957,
Exp. Scient. Franç., Edit., 103-106.
- DESMARAIS M.H.L. Value of intra-articular injections in osteoarthritis
Ann. Rheumat. Dis., 2 : 277, 1952.
- DIXON A.S. et BYVATERS E.T.L.
The effect of intra-articular injections of cortisone acetate and of hydrocortisone acetate in rheumatoid arthritis.
Clin. Sc., 12 : 15, 1953.
- DUFF I.F., ROBINSON V.D. et SMITH E.M.
Evidence of direct action of adrenocortical steroids on connective tissue : The effects of systemic administration of A.C.T.H. and cortisone, and of intra-articular cortisone and compound F. on the joint fluid in rheumatoid arthritis.
J. of Lab. and Clin. Med., 38 : 805, 1951.
- DUFF I.F., ROBINSON V.D., MIKKELSEN V.M. et CHATELIN N.H.
Intra-articular hydrocortisone in rheumatoid arthritis; clinical and laboratory studies.
Med. Clin. N. America, 39 : 413, 1955.
- DUFF I.F. Intra-articular steroids clinical applications and laboratory effects.
Postgrad Med. : 577, 1956.
- DURRIGL T. Technique des injections intra-articulaires
Reumatizam, 100, 1957
- EDSTROM G. Destruction of hip joint in rheumatoid arthritis during long term steroid therapy
Compte-rendu du Congrès de ROME, p. 382.
- ENGLISH A. et MIGNAULT J. Intra-articular compound "F" acetate.
Treatm. Serv. Bull., 8 : 51, 1953.

ENSIGN D.C. et SIGLER J.V.

Intra-articular hydro-cortisone (hydroxycortisone) in arthritis.

Mich. State Med Soc. J., 51 : 1189, 1952.

FAIRES J.S. and Mc CARTY D.P.

Acute Synovitis - Experimental Study

Annual meeting of the A.R.A. Juin 1962.

FAIRBANKS R., SCIALABBA D., Mc EWEN C. et ZIFF M.

Metabolites of hydrocortisone and cortisone in synovial fluid in rheumatoid arthritis.

J. Clin. Endocrinol., 16 : 86, 1956.

FALLET G.H. et LAMBELET F.

Les injections intra-articulaires d'hydrocortisone en pratique rhumatologique courante.

Praxis, 44 : 741, 1955.

FAULON L. Indications et technique de l'hydrocortisone locale

Sem. Hôp. PARIS, 31 : 1336-1339, 1955.

FEARNLEY G.R., LOCKNER R., MEANOCK R.I. et BYWATERS E.G.

Pilot study of intra-articular procaine and hydrocortisone acetate in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheumat. Dis., 15 : 134, 1956.

FINDER J.G. et POST M. Local injection therapy for rheumatic

diseases. A practical guide.

J.A.M.A., 172 : 2021-2030, 1960.

FLECHTER E. The use of intra-articular injections of cortisone in the treatment of rheumatoid arthritis. Communicationes 2° Congress Europeo de Reumatologia, BARCELONA, 1952

FORESTIER J., CERTONCINI A. et JACQUELINE F.

Injectons intra-articulaires de cortisone et d'ACTH dans les rhumatismes inflammatoires.

Rev. Rhum., 18 : 207-212, 1951.

FRANCON F. et FRANCON J. L'emploi simultané des injections locales d'hydrocortisone acetate et la cure hydrominérale d'AIX-les-BAINS.

J. Méd. PARIS, 75 : 56-59, 1955.

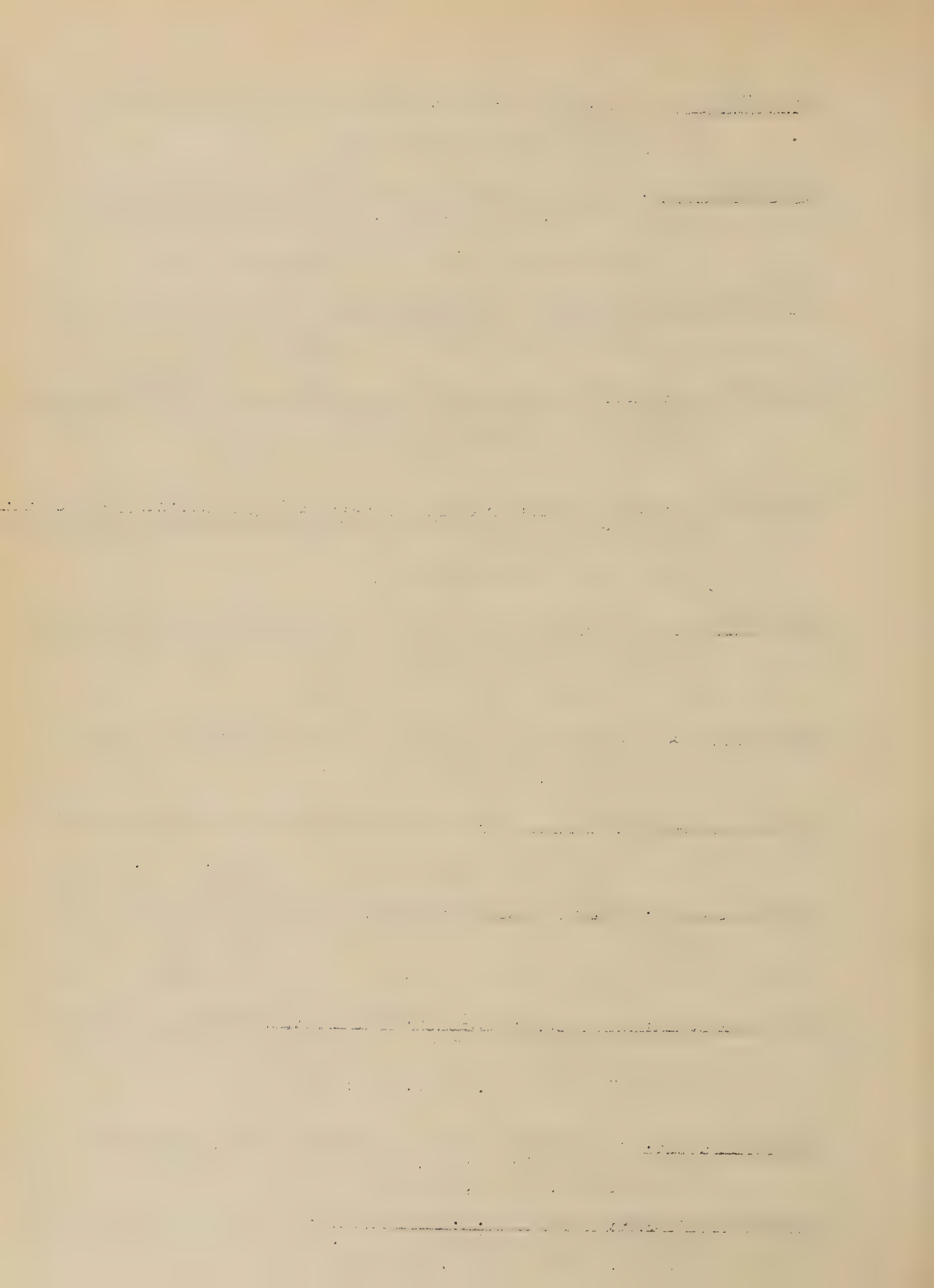
FRAGASSO V. Il prednisolone idrosolubile per via epidurale sacrale nelle lombosciatalgie.

Gazz. Med. Ital., 118 : 358-361, 1959.

- FREUND H.A. The intra-articular injection of hydro-cortisone (coupond F) in the treatment of selected cases of arthritic diseases.
J. Michigan M. Soc., 51 : 1199, 1952.
- FREYBERG R.H., PATTERSON M., ADAMS C.H., DURIVAGE J. et TRAEGER C.H.
Practical considerations of the use of cortisone and ACTH in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 10 : 1 - 3, 1951.
- GALLAGHER T.F., HELLMAN L., BRADLOW H.L., ZUCKNER J. et FREYBERG R.
Dynamics of radioactive-cortisone distribution in rheumatoid arthritis (Proc. of 1953 Annual Meeting of the Am. Rheumatism Assoc.)
Ann. Rheum. Dis., 12 : 347, 1953.
- GALMICHE P., ROY L. et DEPONDY M.
Etude comparée des différents dérivés cortisoniques injectables localement.
Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 75 : 725-729, 1959.
- GALMICHE P., DEPONDY M., ROY L. et FLAMANT R.
L'acétate de dexaméthasone en injections locales.
Rev. Rhum. 27 : 46-48, 1960.
- GARELLI R. Studio dell'azione antireumatica svolta dal fosfato di desametasone iniettato per via intra e per articolare.
Reumatismo, 12 : 99-106, 1960.
- GAUCHER M. Les injections locales d'hydrocortisone en pratique rhumatologique.
Gaz. Méd. France, 61 : 409, 1954.
- GAUDIN G. L'acétate de dexaméthasone injectable, son emploi en rhumatologie.
Presse Méd. 69 : 429-430, 1961.
- GELDEREN VAN H. Les injections intra-articulaires d'hydrocortisone dans les affections articulaires.
Acta Orthop. Belg., 20 : 398-410, 1954.
- GLYNN J.H. et NEWTON D.R.L. Steroid therapy Annals of Physical Med., 4
176-192, 1958.
- GOMES de FREITAS G. Results obtained with intra-articular use of trimethyl prednisolone acetate (ultracortisol).
Arch. Inter Am. Rheumat., 1 : 514-519, 1958.
- GOWANS J.D.C. et GRANIERE P.A.
Septic arthritis; its relation to intra-articular injections of hydrocortisone acetate.
New England J. Med., 261 : 502-504, 1959.

- GRINDEFER M. Les injections locales de phosphate d'hexadecadrol en rhumatologie. Premiers résultats.
Sem. Med. Prof. 36 : 286-288, 1960.
- GROSS D. Hat die intraartikuläre Hydrocortisoninjektion sine allgemeine Wirkung ?
Ztschr. Rheumaforsch 16-17, 1957.
- GROSS D. Die lokale Anwendung der Steroide in der Rheumatologie.
Med. Hyg., 17 : 220-221, 1959.
- HAUSER E.D.W. Intrasyovial instillation of triamalone acetone
J.A.M.A. 178 : 487-489, 1960.
- HEISE E. Uber intraartikuläre hydrocortison-therapie unfallgeschadigter kniegelenke.
Med. Klin., 50 : 1185-1187, 1955.
- HENRIKSEN E. et NYFOS L.
Om. Behandling Af Ledlidelser Med. Hydrocortison articularaert.
Ugeskr. Laeger, 115 : 1763, 1953.
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M., JESSAR R.A. et BROWN C.Y.
Comparative effects of compound F (17-hydrocortisone) and cortisone injected locally into rheumatoid arthritic joint.
Ann. Rheumat. Dis., 10 : 473-476, 1951.
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M., JESSAR R.A. et BROWN C.Y. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local anti-arthritic agent.
J.A.M.A. 147 : 1629 - 1635, 1951.
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M. et JESSAR R.A. A summary of ten years of experience with intra synovial steroid therapy.
Compte-rendu du Congrès de ROME, 1961.
- HOLLANDER J.L. Local effects of compound F (hydrocortisone) injected into joints.
Bull. Rheumat. Dis. 2 : 3, 1951.
- HOLLANDER J.L. The local effects of compound F (hydrocortisone) injected into joints.
Bull. Rheumat. Dis. 2 : 21-22, 1951.
- HOLLANDER J.L., STONER E.K., BROWN E.M. Jr et de MOOR P.
Joint temperature measurement in evaluation of anti-arthritic agents.
J. Clin. Investigation, 30 : 701, 1951.

- HOLLANDER J.L. Intra-articular hydrocortisone in the treatment of arthritis.
Ann. Int. Med. 39, 735-746, 1953
- HOLLANDER J.L. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions. A summary of two years clinical experience
J. Bone and joint surg. 35. A : 983-991, 1953.
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M. et JESSAR R.A. Intra-articular hydrocortisone in the management of rheumatic diseases.
Med. Clin. N. America 38, 349, 1954
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M., JESSAR R.A., UDELL L., SMUKLER N.M. et BOWIE M.A. - Local anti-rheumatic effectiveness of higher esters and analogues of hydrocortisone.
Ann. Rheum. Dis., 13 : 297-301, 354, 1954.
- HOLLANDER J.L., BROWN E.M., JESSAR R.A., UDELL L., SMUKLER N.M. et BOWIE M.A. - Hydrocortisone tertiary-butylacetate by intra-articular injection
J.A.M.A. 158 : 476-478, 1955.
- HOLLANDER J.L. et MOORE R. Studies in osteo-arthritis using intra-articular temperature response to injection of hydrocortisone acetate and prednisone.
Ann. Rheum. Dis., 15; 320-326, 1956.
- HOLLANDER J.L. Clinical use of dexamethasone. Role in treatment of patients with arthritis.
J.A.M.A. 172, 306-310, 1960.
- HOULI J. et PINHEIRO J. - The synovial fluid in rheumatoid arthritis
Arch. Inter. Ann. Rheum., 2 : 46-74, 1959.
- HOWARD L.T. Jr, PRATT D.R. et BUNNELL S. - Use of compound F (hydrocortisone) in operative and non operative conditions of hand.
J. Bone and joint surg., 35 A : 994-1002, 1953.
- HUTTL S., ZETNAN D., SITAJ S., KINDERNAY S. et NIEPEL G. Leczenie hydrokortizonem podawanyh dostawono gosceh pierivotnie przenlikiego.
Pölskie Arch. Med., 25 : 1207, 1955
- ILLOUZ G. - L'hydrocortisone dans le traitement des rhumatismes para-articulaires.
J. Med. PARIS, 75 389-396, 1955.
- JESSAR R.A., GANZELL M.A. et RAGAN C. - The action of hydrocortisone in synovial inflammation.
J. Clin. Invest. 32 : 480, 1953.



- JOBIN J. L'hydrocortisone en rhumatologie
Laval Med. 19 : 1360, 1954
- JOLY L. Les injections locales d'hydrocortisone et d'hydrocortancyl dans les manifestations abarticulaires du rhumatisme.
Rhumatologie, 10 : 265-274, 1958
- JUAREZ ORELLANO L. Dexametasona soluble intra-articular.
Archives argentines de Reum., 23 : 27-29, 1960.
- JURMAND S.H. - Infiltrations des racines nerveuses et des ganglions sympathiques.
Demonstr. Prat. Rhum., 1 fasc., 131 p., PARIS, 1957.
Exp. Scient. Franç. Edit. 100-102.
- JUSTIN-BESANCON L., PIERRE-KLATZ H., RUBENS-DUVAL A. et LARGUE G.
Poussée évolutive locale et générale après injection d'hydrocortisone dans une arthrite tuberculeuse du genou.
Rev. Rhum. 21 : 44, 1954.
- KAPLAN R. Septic arthritis after intra-articular injection of hydrocortisone.
J.A.M.A., 155, 597, 1954.
- KASHTAN H.A. Hydrocortisone in arthritic joints.
Harper Hosp. Bull., 10 : 144, 1952.
- KELLGREN J.H., BALL J., FAIRBROTHER R.W. et BARNES K.L. Suppurative arthritis complicating rheumatoid arthritis.
But. M.J. I : 1193-1200, 1958.
- KENDALL P.H. Untoward effects following local hydrocortisone injection.
Ann Phys. Med., 4 : 170-175, 1958.
- KENDALL P.H. - The use of hydrocortisone by local injection
Ann. Phys. Med. 3 : 1 - 2 , 1956.
- KENDALL P.H. - Intra-articular prednisolone.
Brit. Med. J. 2 : 290, 1958.
- KENY M.J. Comparaison of intra-articular cortisone analogues osteo-arthritis of the knee.
Ann. Reum. Dis. 18, 325, 1959.
- KERSLEY G.D. et DESMARAIS M.H.L. - Intra-articular hydrocortisone acetate in rheumatoid arthritis.
Lancet, A. A69, 1952.

- KOCAS Hami Results of intra-articular Hydrocortisone injections in patients with Rheumatoid Arthritis
Acta Rheumatologica Turcica - 1, 17, 1958.
- KOPEL H.P. Carpal tunnel compression median Neuropathy treated non surgical.
New York J. Med., 58 : 744-745, 1958.
- KUIPERS R.K.W. Uber intra-articuläre hydrocortison behandlung.
Z. Rheumaf. 13 : 97 - 101, 1954.
- KUIPPERS R.K.W. - Hydrocortisone acetate intra-articuläre.
Acta Phys. Rheum. Belg., 8 : 173-178, 1953
- LAURENT F. L'acétate d'hydrocortisone en rhumatologie
France-M., 16.11.1953
- LAURENT F. L'hydrocortisone locale en rhumatologie;
Progrès Médical, 85 : 135-136, 1957.
- LAURENT F. Faut-il continuer à faire aux coxarthritiques des injections intra-articulaires d'hydrocortisone ?
Rhumatologie, 2 - 76-85, 1958.
- LAYANI F. et ROESSER J. - Les injections locales de delta-cortisone en rhumatologie.
Sem. Hôp. PARIS, 34, 2239-2241, 1958.
- LEBON J., BACRI J. et AMOUYAL J. - Des techniques d'injections intra-articulaires d'hydrocortisone dans la hanche. La voie antérieure à l'aplomb.
Sem. Hôp. PARIS, 31 : 1669-1671, 1955.
- LEBON J., BACRI J. et AMOUYAL J. - Des techniques d'injections intra-articulaires d'hydrocortisone dans la hanche.
- LENG LEVY J. DAVID-CHAUSSE J., ARNAUDET M. et PROCEL E.
L'effet thérapeutique des injections intra-articulaires de l'acétate de delta-hydrocortisone (prednisolone)
J. Med. BORDEAUX, 135 : 885-887, 1958.
- LEVEAUX V.M. et QUIN C.E. - Local injection of hydrocortisone and procaine in ostéoarthritis of hip joint.
Ann. Rheumat. Dis. 15 : 330, 1956
- LEVERNIEUX J., DEBEYRE N., et TOULOUSE J.
Le Phényl Butazone en injections intra-articulaires
Contemporary Rheum. Elsevier Publish Comp. p.665, 1956

LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H. et DJINDJIAN R.

L'infiltration anesthésique du trou sacré postérieur
Rev. Rhumatol. 17 : 71-73, 1950.

LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H. PEAN G. et URO J. -

L'hydrocortisone en injection locale.
Rev. Rhum. 20 : 310-311, 1953.

LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H. et ATTALI P.

L'hydrocortisone épidurale dans le traitement de la sciatique.
Rev. Rhum. 22 : 696-697, 1955.

LIEVRE J.A., ATTALI P., GAUTIER J.C. et MICHEL J.

Le traitement des lombalgies et des névralgies par l'hydrocortisone sous-arachnoïdienne.
Rev. Rhum. 22 : 671-677, 1955.

LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H. et ATTALI P.

L'injection transsacrée. Etude clinique et radiologique
Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS 78 : 1110-1118, 1957.

LORTHOIR J. - Traitement des arthrites infectieuses aiguës du genou.

Sem. Hôp., 11 : 1741-1743, 1957.

LOUYOT P. et GAUCHER A.

Effets thérapeutiques de l'hydrocortancyl en injections locales.
Soc. Med. NANCY, 13, 11, 1957.

LOUYOT P., JEANBLANC J. et MATHIEU J. - Utilisation de l'acétate de delta-hydrocortisone par voie intra-rachidienne.

Rev. Rhum. 26 : 207-209, 1959.

LOUYOT P., JEANBLANC J. et GAUCHER A.

Accidents dus aux injections intra-articulaires d'hydrocortisone.
Rev. Rhum. 26 : 199-206, 1959.

LOUYOT P., JEANBLANC J. et GAUCHER A.

Complications de l'administration locale d'hydrocortisone
Rev. Med. NANCY 80 : 714-719, 1959

LOUYOT P., GAUCHER A., LECLERC J. et METZ R.

Nouveau bilan des accidents de la corticothérapie prolongée.
Rhumatologie, 12 : 275-286, 1960.

- LUCHERINI Premiers résultats sur l'emploi de l'hydrocortisone par voie intrarachidienne. Note préliminaire.
Rev. Rhumat. 21 : 809-816, 1954.
- LUCHERINI T. et CECCHI E. - Effetti clinici del trimetilacetato de prednisolone somministrato per via locale
Reumatismo 9 : 279-282, 1957.
- LYGHT C.E. et SILIRIE C.P. - Hydrocortison in der medizinischen Praxis : Ther. Unachau, 11 : 151, 1954.
- MAC EVEN C., WILSON H. et ZIFF M. - Studies on the metabolism of adrenal cortical steroids in the synovial cavity in rheumatic arthritis -
Tr. Ass. Am. Physicians, 67 : 97, 1954.
- MAHAFFEY H.N. - Simplified technique of injection of hydrocortisone in knee joint.
J.A.M.A., 156 : 312-314, 1954.
- MAKINEN P. Synovial fluid in Rheumatoid arthritis, with special reference to intra articular applied hydrocortisone.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. Vol.36, sup.7, 1958.
- MAKINEN P. and KULONEN E.
Synovial fluid Potassium
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol.9, p.388, 1957
- MANDEL L., DESMARAIS M.H.L. et KERSLEY G.D. - The intraarticular use of cortisone in rheumatoid arthritis. Comunicaciones. 2° Congress Europeo de Reumatologia - BARCELONA.
- MARRAZI G. - Ricerche cliniche sul 16-alfa-metil-9-alfa-fluoro-prednisoloneb(desametasone) usato per iniezioni locali intra e peri-articolari
Reumatismo 12 : 43-48, 1960.
- MASSIAS - Arthrites purulentes - A paraître dans les Cahiers du Collège de Médecine
- MASTURZO A. Ulteriori criteri estensivi in tema di idrocortisoneterapia locale. In : Atti 3° Giorn. Brum. Romana, 1 vol., 270 p., MILANO, 1955, Soc. Edit. Redi 88-96.

- MEIER A.L. Lokale Anwendung von Hydrocortison bei Chronisch-entzündlichen Progressen an der Knochenhaut und Gelenken und im Bindegewebe.
Schweiz. Med. Wschr. 84 : 971, 1954.
- MENKIN V. On the anti-inflammatory mechanism of hydrocortisone.
Science, 120 : 1026, 1954.
- MERIEL P., RUFFIE R., FOURNIE A. et AYROLLES CH.
Le traitement des névralgies sciatiques et des radiculites par les injections intra-rachidiennes de dérivés cortisoniques (hydrocortisone, hydrocortancyl et dexaméthasone).
Thérapie, 15 : 818-826, 1960.
- MILLER J.H., WHITE J. and NORTON T.H.
Value of intra-articular injections in osteoarthritis of the knee.
J. Bone and J. Surg. 636, 1958.
- MIRABELLA P. et LUZZATTO A. - Nostra esperienza nell'impiego dell'acetato di idrocortisone per via intraarticolare.
Minerva Ortop. 8 : 88, 1957.
- MOUSSY P. et DENIS
Les corticoïdes surréniaux à usage local en Rhumatologie -
- à paraître -
- MURDOCH W.R. et WILL G. - Synovial fluids changes in intra-articular therapy.
Brit. Med. J. I : 1271-1274, 1959.
- MURDOCH W.R. et WILL E. - Prednisolone trimethylacetate in intra-articular therapy
Brit. Med. J., I : 1267-1271, 1959.
- NORCROSS B.M. - Intra-articular administration of hydrocortisone in high concentration : use in treatment of arthritic knees.
J.A.M.A., 167 : 839-841, 1958.
- OKA M. - Absorption of acetate of hydrocortisone, delta-1 - hydrocortisone and cortisone from the joint cavity into the circulation.
J. Clin. Endocr. and Metab., 18 : 755-764, 1958.
- OKA M. Absorption of hydrocortisone from the joint cavity into the circulation.
Ann. Rheum. Dis. 15 : 327-329, 1956.

- ORBACH E.J. Injections "in situ" d'acétate d'hydrocortisone (composé F) dans le traitement des bursites et des arthrites.
Presse Med. 61 : 7, 1953.
- PAP L. de, et TEIXEIRA M.A. - De l'effet thérapeutique de l'hydrocortisone acetate intra-articulaire, rapport sur une thérapeutique de 130 cas de rhumatisme inflammatoire et dégénératif.
Rev. Rhum. 20 : 285-298, 1953.
- PAUL W.D., HODGES R.E., KNOUSE R.W. et WRIGHT C.S. Jr - Effect of anti-rheumatic drugs on synovial membrane permeability.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 79 : 68, 1952
- PETERSON R.E., BLACK R.L. et BUNIM J.J. - Disposition of intra-articular injected cortisone and hydrocortisone.
Arthr.- Rheum. 2. 433-439, 1959.
- RABINOWITZ M.S. - Arthrites purulentes -
Bull. Hosp. Joint Dis. 1955, p.158.
- RENIER J.C. Arthrite purulente du genou après hydrocortisone
Considérations sur leur traitement.
Rev. Rhum. 25 : 677-681, 1958.
- RENIER J.C. L'infiltration épidurale par le premier trou sacré postérieur. Voie utilisable pour la réalisation de l'épidurographie.
Rev. Rhum., 26 : 526-532, 1959.
- RENIER J.C. et LEVERNEUX J.
La Phenyl-Butazone intra-articulaire
Rev. Med. Franç., 39 p.567, 1958.
- ROBECCHI A. et CAPRA R. - L'idrocortisone (composé F) Prime esperienze cliniche in campo reumatologico.
Minerva Med., 43, 1259-1264, 1952.
- ROBECCHI A. et DANEV V. - Osservazioni comparative sull'azione terapeutica e sulla tolleranza del cortisone e dell'idrocortisone imiettati nel cavo articolari di artropatici cronici.
Reumatismo, 5 : 368-371, 1953.
- ROBECCHI A. et CAPRA R. - Le traitement de la périarthrite scapulo-humérale par l'acétate d'hydrocortisone.
Rev. Rhum. 20 : 757, 1953.
- ROBECCHI A. et CAPRA R. - Considerazioni sopra 50 artropatie trattate con idrocortisone.
Minerva Medica I : 997-1009, 1953.

ROBECCHI A., CARTESAGNA F. et DANEV V.

Prime esperienze cliniche e di laboratorio con il prednizone (deltadeidro cortisone) somministrato per via intra-articolare.
Reumatismo, 7 : 337-343, 1955.

ROBECCHI A., DANEV V. et CARTESEGNA F. - Ricerche cliniche e di laboratorio su artropatici cronici sottoposti a iniezione intra-articolare di delta - deidro cortisone
Reumatismo 8 1 : 5, 1956

ROBECCHI A., DANEV V. et d'ORIA R.

Ricerche cliniche sull'efficacia delle reumatiche.
Reumatismo, 8 : 344-350, 1956

ROBECCHI A., CARTESEGNA F. et DANEV V. - Sull'Impiego de dose elevate de idro cortisone acetato nel trattamento delle artropatie.
Reumatismo, 8 : 214, 1956.

ROBINSON R.C.V. Local use of hydrocortisone acetate. A preliminary report.
Bull. of the John Hopkins Hosp., 93, 147-150, 1953.

ROSS K., MAYER J.H. et SHEPERD M.M.

Osteo-arthritis of the knee : Treatment by local injection of salicylate compounds.
Brit. Med.J. 1 1040 (23 réf.), 1958

RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J.

Les réactions inflammatoires de la corticothérapie intra-articulaire. Etude clinique et expérimentale
Rev. Rhum. : 26, 9, 20, 1959.

RUBENS-DUVAL A. et VILLIAUMEY J. et DODART J.

Dérivés de l'hexadécadrol et corticothérapie locale des affections rhumatismales.
Sem. Hôp. PARIS, 36 : Th. 101-703. 1960.

RUBENS-DUVAL A. et VILLIAUMEY J. - Les accidents d'apparence allergique des injections intra-auriculaires d'acétate d'hydro-cortisone.
Ann. Endocrinol., 16 : 683-686, 1955.

- RUFFIE R., FOURNIE A., AYROLLES Ch. et CUQ P. - Injections locales en rhumatologie d'acétate de dexaméthasone.
Rev. Rhum., 27 : 479-481, 1960.
- RYCKEWAERT A. Effets de l'hydro-cortisone intra-articulaire
Rev. Rhum., 19 : 380-382, 1952.
- SACKS S. The use of hydrocortisone acetate by intra-articular injection for a variety of orthopaedic conditions.
S. Afr. M.J. 27 : 224, 1953.
- SAKER G. et GAIDA A. Ischiasbehandlung mit Hydrocortisonacetat.
Munch. Med. Wschr., 99 : 420, 1957.
- SAIRANEN Eero - Some observations on the therapeutic significance of Hydrocortisone injections in Rheumatoid arthritis.
Acta Rheum - Scand. - Vol.2 p.124, 1956.
- SALVATELLA VINALS J. et CREUS FERRANDO J. Traitement des arthropathies chroniques avec hyalinonidase
Rev. Esp. de Reum Mou - 14 vol 7 p.259.
- SANS SOLA L. et BARCELO P. Coma evitar las reacciones de la hidro-cortisone local.
Rev. Espana. Reum., 6 : 293 - 297, 1956.
- SANS SOLA L. et BARCELO P. - Experiencias personales sobre tratamiento local con hidro-cortisona.
Rev. Esp. Reum., 7 : 125 - 150, 1957.
- SERRE H., TEMPLE M. et FAFFIOL C. - Emploi thérapeutique de la delta hydro-cortisone en Rhumatologie - voie intra-articulaire.
Soc. Sc. Med. MONTPELLIER, Juin 1957.
- SERRE H., SIMON L., BARJON M.C. et BENAMARA M. - Les nouveaux corticoïdes en injections intra-articulaires. Communication à la Ligue française du rhumatisme, Mai 1961.
- SEZE S. de, ROBIN J., CHEVALIER J. et FRANCON J. - Premiers résultats d'une thérapeutique par l'hydrocortisone intra-articulaire en rhumatologie.
Presse Méd., 60 : 1465, 1952 - Sem. Hôp. PARIS, 86 : 3518, 1952 - Rev. Rhum. 19, 985-994, 1952.
- SEZE S. de, et ROBIN J. - Action de l'hydrocortisone en injections intra-articulaires dans les arthroses du genou.
Sem. Hôp. PARIS, 76 : 3077, 1952.
- SEZE S. de, ROBIN J. et DEBEYRE N. - Hydrocortisone et rhumatismes inflammatoires - Rev. Rhum. 4 : 298, 1953
- SEZE S. de, ROBIN J. et DENIS A. - L'hydrocortisone en injection "in situ" dans les arthroses et les affections dites para articulaires rhumatismales.
Rev. Rhum., 4 : 303, 1953.

- SEZE S. de et DENIS A. - L'hydrocortisone en injection locale dans le traitement des affections rhumatismales du poignet et de la main.
Histoire de la Médecine, 5 : 73-81, 1955.
- SEZE S. de, DENIS A., JURMAND S.H. - Infiltrations articulaires et péri-nerveuses, infiltrations du sympathiques.
Rev. prat., 5 : 805 - 816, 1955.
- SEZE S. de et DENIS A. - Les infiltrations intra-articulaires et juxta-articulaires d'hydrocortisone (arthrites rhumatismales exclues).
Gaz. Med. France, Bilan Thérap. 1951-1956 : 262-266, 1957.
- SEZE S. de, DEBEYRE N. - Traitement de la maladie de Dupuytren par l'hydrocortisone locale associée aux manoeuvres de redressement (70 cas traités).
Rev. Rhum., 24 : 640 : 650, 1957.
- SEZE S. de et DENIS A. - Les infiltrations d'hydrocortisone intra-articulaires et juxta-articulaires en rhumatologie.
Histoire de la Médecine, 7 : 25-31, 1957.
- SPERLING I.L. - Rheumatic diseases. The systemic and intra-synovial use of hydrocortisone.
Med. Times, 83, 1010, 1955.
- STEVENSON C.R., ZUCKNER J. et FREYBERG R.H. - Intra-articular hydrocortisone (compound F) acetate. A preliminary report.
Ann. Rheum. Dis. 11 : 112-118, 1952.
- SUNDBLAD L., EGELIUS N. et JONSSON E. - Action of hydrocortisone on the hyaluronic acid of joint fluids in rheumatoid arthritis.
Scand.J. of Clin. Lab. Invest., 6, 288-295, 1954.
- SWEETNAM D.R., MASON R.M. et MURRAY R.O. - Steroid arthropathy of the hip.
Brit. Med. J. 1 : 1590-1594, 1960.
- TEIXEIRA A. et BARATA M.I. - Des effets de l'hydrocortisone acétate dans les rhumatismes non articulaires.
Rev. Rhum. 21 : 100-108, 1954
- THOMET M. Arthrites purulentes -
Praxis, 1957, p.152
- TONDREAU R.L., HOLDES P.J., SCHMIDT E.R. Joint infections following steroid therapy : roentgen manifestations.
Am.J. Roentgenol. 82 : 258-270, 1955.

TONDREAU et coll. - Arthrites purulentes

Amer. J. of roentgenology - 1959, p.258.

USOBIAGA J.L. - Hidrocortisona y sus aplicaciones en reumatologia

Rev. Esp. Reumat., 6 : 77-85, 1955.

VAINIO Kanko, JULKANEN N. - Intra-articular nitrogen mustard treatment of rheumatoid arthritis

Acta Rheum. Scand. Vol.6 p.25, 1960.

VALLEE G. - Mémoire sur l'arthropathie de l'épaule, PARIS, 1960.

VANSLYRE J. - Prednisolone acetate bij intra-articulaire inspiu-tingen.

J. Belge Med. Phys. Rhum. 12 : 31-36, 1957.

VAVRDA J., FIALA O. et HEBOUT V. - Reaktion intraartikulärer Gevebe auf inerte Stoff, die in das Gelenk injiziert wurden. Z Orthop., 93 : 275-283, 1960.

VIGNON G. et PATET. - Traitement de la sciatique par les injections intra-rachidiennes d'hydrocortisone (méthode de Luchérini).

Lyon-Méd., 194 : 208-212, 1955.

VILLIAUMEY J. - Incidents et accidents des injections intra et péri-articulaires.

Rev. Rhum., 23 : 602-612, 1956.

WATKINS M.B., SAMILSON R.L. et WINTERS D.M. - Acute suppurative arthritis.

J. Bone and J. surg., 38-A : 1313-1320, 1956.

WEISER N.J. Osteoarthrosis of the knees. Evaluation of examination and treatment on 221 patients.

Harefunh. Vol.52, 1957.

WEISS T.E., DUNCAN T. et de la CRUZ B.

The local injection of hydrocortisone in the treatment of painful joint.

J. M. Ass. Georgia, 43 : 629, 1954.

WEISSENBAACH R. - L'année rhumatologique - N° thérapeutique 1 p.78, 1960.

WEISSMAN-NETTER R., LEVY R. et LORCH P. - Traitement de la polyarthrite chronique évolutive par les injections locales multi-articulaires d'hydrocortisone. Presse Méd. 62, 852-855, 1954.

WEISSMAN-NETTER R. - Le traitement de la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.) par les injections multi-articulaires d'acétate d'hydrocortisone.
Sem. Hôp. PARIS, 32 : 2929, 1956.

WEISSMAN-NETTER R., KREWER B., LORCH P. et TEYSSANDIER Cl.

Essai d'un nouveau corticoïde en injections intra-articulaires : le butyl-acétate de prednisolone
Sem. Med. Prof. Soc. 33 : 1513-1515, 1957.

WETTREICH W. et PERES I. - Hidrocortisona intraarticular en reumatologia.

Rev. Brasil. Reum. I 25 : 37, 1957.

WILLG. & MURDOCH W.R. - Persistence of intra-articular steroid.
Brit. Med.J.; I : 94-96, 1960.

WILSON H., GLYNN J., SULL E., Mac EWEEN C. et ZIFF M. - Rate of disappearance and metabolism of hydrocortisone and cortisone in the synovial cavity in rheumatoid arthritis.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Metab. 83 : 648-654, 1953.

WILSON H., FAIRBANKS R., Mac EWEEN C. et ZIFF M. - Studies on metabolism of adrenal cortical steroids in the synovial cavity in rheumatoid arthritis.
Ann. N. York Acad. Sc. 61 : 562, 1955.

WILSON H., FAIRBANKS H., SCIALABBA D., Mac EWEEN C. et ZIFF M.

Metabolites of hydrocortisone and cortisone in synovial fluid in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Endocrinol., 16 : 86, 1956.

WRAMMER TH. The effect of intra-articular hydrocortisone therapy upon the joint temperature in osteoarthritis and rheumatoid arthritis.
Acta Rheumat. Scand., 5 : 59-65, 1959.

WRIGHT V. Intra-articular hydrocortisone acetate in the interphalangeal and metacarpophalangeal joints of the fingers.
Acta Rheum. Scand., 4 : 40-48, 1958.

YIELDING K.L., PLATT D. et HOLLEYND L. - Some effects of intra-articular injections of hydrocortisone acetate on synovial fluid in rheumatoid arthritis.
J. Laborat. Clin. M. 48 : 201, 1956.

YOUNG H., WARD L.E. et HENDERSON E.D. - The use of hydrocortisone acetate (compound F) in the treatment of some common condition.
J. Bone and joint Surg., 36-A : 602, 1954.

ZACCHARIAE L. - 17 - Hydrocorticostérone - 21 - acetat anvendt
intra-articulaert. Ved Arthroser.
Nord. Med., 5 : 479, 1954.

ZACCO M., RICHARDSON E.M., CRITTENDEN J.O., HOLLANDER J.L. et
DOHAN F.C.
Disposition of intra-articular injected hydro-
cortisone.
J. Clin. Endocrin. and Metab. 14 : 711-718, 1954.

ZACCO M., RICHARDSON E.M., CRITTENDEN J.O., DOHAN F.C., BULAS-
CHENKO H. et HOLLANDER J.L.
Uso intraarticolare del cortisone e dell'idro-
cortisone nell'artrite reumatoide. In : Atti
Sec. Giorn. Reum. Romana, 1 vol., 198 p., MILANO,
1954. Sec. Edit. REDI, 81-86.

ZIFF M., SCULL E., FORD D., Mac EWEN C. et BUNIM J.J. - Effects
of intra-articular hydrocortisone acetate on the
clinical course, aminotripeptidase activity and
other changes in the synovial fluid in rheumatoid
arthritis.
Ann. Rheumat. Dis., 11 : 301, 1952.

ZIFF M., SCULL E., FORD D., Mac EWEN C. et BUNIM J.J. - Effects
in rheumatoid arthritis of hydrocortisone and cor-
tisone injected intra-articular.
Arch. Int. Med., 90 : 774, 1952.

ZUCKNER J., MACHEK O., CACIOLO C., AHERN A.M. et RAMSEY R.
Intra-articular injections of hydrocortisone and
their tertiary-butyl-acetate derivatives in pa-
tients with rheumatoid arthritis and osteo-arthri-
tis.
J. Chronic. Dis., 8 : 637-644, 1958.

